

VAGOTONINE ET SYSTÈME ORGANO-VÉGÉTATIF

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude FRANCK

Né le 6 août 1910, à Champigneulle (Meurthe-et-Moselle)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. LAMBERT, professeur.	{	<i>Président.</i>
		SANTENOISE, professeur.		<i>Juges.</i>
		SIMONIN, agrégé.		
		MERKLEN, agrégé.		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT

NANCY-PARIS-STRASBOURG

—
1935

VAGOTONINE

ET

SYSTÈME ORGANO-VÉGÉTATIF

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude FRANCK

Né le 6 août 1910, à Champigneulle (Meurthe-et-Moselle)

EXAMINATEURS	{	MM. LAMBERT, professeur.	<i>Président.</i>
DE LA THÈSE :		SANTENOISE, professeur.	{ <i>Juges.</i>
		SIMONIN, agrégé.	
		MERKLEN, agrégé.	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT

NANCY-PARIS-STRASBOURG

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I Q.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I Q; WEISS, O *, I Q.

BOUIN, O *, I Q; ANGEL, *, I Q; GARNIER, *, I Q;

MACÉ, *, I Q; P. PARISOT, O *, I Q; DUFOUR, *, I Q; G. THIRY, *, I Q.

Professeurs :

Anatomie pathologie	M. L. HOCHÉ, O *, I Q.
Clinique médicale	M. G. ÉTIENNE, O *, I Q.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I Q.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRÉLICH, *, I Q.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I Q.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHINSCHOLZ, O *, I Q.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I Q.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I Q.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I Q.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I Q.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I Q.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I Q.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I Q.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I Q.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I Q.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I Q.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I Q.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, A Q, t.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I Q.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I Q.
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I Q.
	M. WATRIN, *, I Q.

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses	M. M. PERRIN, *, I Q, professeur.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A Q, agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A Q, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I Q, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A Q, agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, *, I Q, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I Q, prof. sans chaire.
Électrothérapie et radiologie	M. M. BARTHELEMY, *, I Q, agr. libre.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I Q, ch. du c., ag. libre.
Obstétrique	M. JOB, *, I Q, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, A Q, agrégé.
Anatomie et Médecine générale	M. DROUET, A Q, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I Q, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I Q, agrégé.
Éducation physique (1)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A Q, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A Q, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

Agrégés en exercice :

MM. L. MERKLEN, A Q.	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A Q.
FLORENTIN.	MELNOTTE, O Q.	ABEL, *, A Q.
BODART.	MUTEL, *, I Q.	DROUET, A Q.
CHALNOT.	VERMELIN, *, A Q.	SIMONIN, A Q.
WOLFF.		

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, *, I Q; S. RÉMY, I Q; BUSQUET, I Q.
M. FAIRISSE, I Q; BINET, *, I Q; BARTHÉLEMY, *, I Q; LAMY, *, I Q;
M. E. TRIBOLET, I Q, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A mon Président de thèse :

M. le Professeur M. LAMBERT

*Professeur de physiologie
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A mes Juges :

M. le Professeur D. SANTENOISE

*Professeur d'hydrologie et de climatologie thérapeutiques
Inspecteur général des services administratifs
aux ministères de l'Intérieur et de la Santé publique
Décoré de la médaille militaire, Chevalier de la Légion d'honneur.*

M. le Professeur agrégé P. SIMONIN

*Chargé du cours de pathologie expérimentale
Médecin de l'Hôpital-Sanatorium Villemin.*

M. le Professeur agrégé L. MERKLEN

*Professeur agrégé de physiologie
Directeur de l'Institut d'Éducation physique
de l'Université de Nancy.*

A la mémoire de ma grand'mère

Élise FRANCK

A ma GRAND'MÈRE

A ma MÈRE

A mon père,

le Docteur Julien FRANCK

*Décoré de la Croix de guerre
Chevalier de la Légion d'honneur*

*A eux, je dois tout,
pour eux, je ferai tout.*

A mon oncle,

le Docteur Robert BLOCH

*Qui fut toujours
un frère aîné pour moi.*

A mes ONCLES et TANTES

A mes COUSINES et COUSINS

Dont l'amitié m'est chère.

Meis et amicus.

Publications antérieures.

1. Vagotonine et hypertension adrénalinique (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 19 avril 1932, t. CX, p. 82.
2. Action de la vagotonine sur le tonus vasculaire (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 14 juin 1932, T. CX, p. 1169.
3. Vagotonine et effets dépresseurs des réflexes de Cyon et de Héring (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 14 juin 1932, t. CX, p. 1171.
4. Vagotonine et régulation de la pression artérielle (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Académie de Médecine*, 1932.
5. Action des eaux sulfatées calciques sur certains mécanismes régulateurs de la pression artérielle (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Académie de Médecine*, 18 octobre 1932.
6. Vagotonine et régulation de la pression artérielle (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH.) *Revue Française d'Endocrinologie*, décembre 1932, t. X, p. 429.
7. Action des eaux sulfatées calciques sur les effets réflexes des variations de pression au niveau des sinus carotidiens (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Académie de Médecine*, 17 janvier 1933.
8. Pancréas et réflexe de Héring (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 21 janvier 1933, t. CXII, p. 262.

9. Étude physiologique du mode d'action de l'eau de Saint-Colomban sur la pression artérielle (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Académie de Médecine*, 7 février 1933.
10. Vagotonine et effets adrénalinogènes de l'asphyxie (en collaboration avec L. MERKLEN). *C. R. Soc. Biol.*, 14 mars 1933, t. CXII, p. 1353.
11. Spécificité de l'action de la vagotonine sur les effets adrénalinogènes de l'excitation du splanchnique (en collaboration avec L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 1355.
12. Vagotonine et efficacité de l'adrénaline (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 29 avril 1933, t. CXII, p. 1628.
13. Influence de certaines excitations centripètes sur l'activité réflexe vagale (en collaboration avec D. SANTENOISE, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 13 juin 1933, t. CXIII, p. 1223.
14. Influence de la vagotonine sur les effets réflexes des variations de pression au niveau des sinus carotidiens (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 13 juin 1933, t. CXIII, p. 1225.
15. Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur (en collaboration avec L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *C. R. Soc. Biol.*, 21 octobre 1933, t. CXIV, p. 606.
16. Les bases physiologiques du traitement de l'hypertension par la vagotonine (en collaboration avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH). *Presse Médicale*, 11 novembre 1933, p. 1745.
17. Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline sur l'excitabilité des appareils sympathiques périphériques (en collaboration avec V. BONNET et A. RICHARD). *C. R. Soc. Biol.*, 14 novembre 1933, t. CXIV, p. 1009.

18. Vagotonine et efficacité cardio-modératrice de l'acétycholine (en collaboration avec L. MERKLEN et R. GRAND-PIERRE). *C. R. Soc. Biol.*, 25 mars 1935, t. CXVIII, p. 1562.
19. Action de la sécrétion interne du pancréas sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du nerf laryngé supérieur (en collaboration avec L. MERKLEN, et R. GRAND-PIERRE). *C. R. Soc. Biol.*, 25 mars 1935, t. CXVIII, p. 1569.

II

Collaboration expérimentale aux thèses de :

1. J. LOUYOT. — *Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémiante de la vagotonine*. Nancy, 1931.
 2. J.-L. MASSOT. — *De l'action de quelques eaux minérales vosgiennes sur le système neuro-végétatif*. Nancy, 1932.
 3. E. MORELLE. — *Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine*. Nancy, 1932.
 4. C. NETTRE. — *Démonstration du caractère hormonal de la vagotonine*. Nancy, 1934.
 5. A.-M. HOUILLON. — *Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque*. Nancy, 1935.
 6. P. GARDIEN-JOURDEUIL. — *La vagotonine dans les états anxieux*. Lyon, 1935.
-

AVANT-PROPOS

Il y a sept ans déjà, M. le professeur SANTENOISE nous admit dans son laboratoire et depuis ce moment il n'a cessé de nous conseiller et de nous guider.

La thèse que nous présentons aujourd'hui est l'exposé d'une partie des importants travaux qui se poursuivent sans relâche sous sa direction. Il a bien voulu nous en confier la publication et ce fait même est considéré par nous comme une nouvelle marque de confiance qu'il nous accorde.

M. le professeur SANTENOISE a toujours été pour nous un maître bienveillant. Il sait communiquer son enthousiasme pour le travail à ses collaborateurs et donner le ton qui permet un labeur fructueux. C'est une grande joie pour nous de pouvoir le remercier ici du précieux appui qu'il nous a toujours permis de trouver auprès de lui.

M. le professeur LAMBERT a bien voulu accepter la présidence de cette thèse; nous ne pouvons oublier que c'est en écoutant ses leçons que, jeune étudiant, nous fûmes initié aux premiers chapitres de la physiologie.

Qu'il nous permette de le remercier de s'être toujours intéressé à nos études et aujourd'hui encore de consentir à présider notre dernier examen.

M. le professeur SIMONIN a bien voulu il y a quelques mois, nous autoriser à remplir auprès de lui les fonctions d'interne : il nous a permis ainsi de retrouver à l'hôpital la concision et la clarté de ses leçons, dont nous avons déjà goûté le charme au cours de notre scolarité.

Il a bien voulu nous donner l'espoir de lui continuer notre modeste collaboration; qu'il nous permette de l'en remercier et de l'assurer que nous ferons toujours de notre mieux pour nous montrer digne de la confiance qu'il nous accorde.

M. le professeur MERKLEN, en acceptant de juger notre thèse, nous donne, une fois de plus, la preuve de la bienveillance qu'il n'a cessé de témoigner à notre égard. Nous le remercions de toujours nous avoir aidé de ses conseils et bien que fort absorbé par ses fonctions médicales et sociales de nous apporter aujourd'hui encore son appui.

Que le Dr VIDACOVITCH, ami des bons et des mauvais jours, trouve ici l'expression de nos remerciements sincères; qu'il soit assuré que nous lui sommes reconnaissant de tout ce qu'il a fait pour nous; c'est lui qui nous a patiemment initié à la technique physiologique et sans lui nous n'aurions jamais espéré mettre ce travail au point.

Que les collaborateurs du professeur SANTENOISE qui pour nous furent toujours d'excellents camarades, soient assurés de notre amitié : M^{lles} FUCHS, BRIEU et MM. STANKOFF, VERNIER et HIRSCH; le médecin-capitaine GRANDPIERRE, les médecins lieutenants RICHARD et GROGNOT, ainsi que notre excel-

lent camarade le médecin-lieutenant Claude NETTRE, ne nous ont jamais ménagé leur aide dans les diverses branches de l'activité du laboratoire du professeur SANTENOISE, de même que M^{lle} V. BONNET dont l'aide nous fut particulièrement précieuse en ce qui concerne la partie électro-physiologique de ce travail.

INTRODUCTION

Des travaux antérieurs, effectués sous la direction de notre maître, le professeur SANTENOISE, ont établi, sur des preuves multiples et irréfutables, que le pancréas secrète, à côté de l'insuline, un autre hormone, actuellement bien différenciée et bien caractérisée : la vagotonine, dont les effets sur le système organo-végétatif tout entier sont particulièrement nets, intenses et durables.

Les preuves du caractère hormonal de cette substance ont été groupées dans une précédente publication du laboratoire (thèse NETTRE (1)) : les faits exposés dans ce travail démontrent l'importance du rôle dévolu au pancréas dans la régulation de la réflectivité vagale.

Il est difficile par les méthodes d'ablation du pancréas et de la transfusion du sang afférent de cette glande, de pousser plus avant l'analyse de l'action de la sécrétion interne pancréatique sur le système organo-végétatif tout entier.

En effet, que ce soit au cours des expériences d'ablation d'organe ou au cours des expériences de transfusion, il est extrêmement délicat d'interpréter certaines modifications fonctionnelles telles que les modifications vaso-motrices, dont l'analyse précise est indispensable à la détermination des variations de l'état fonctionnel du sympathique et du parasympathique.

(1) Claude NETTRE : *Preuves physiologiques du caractère hormonal de la vagotonine*. Thèse Nancy. 1934.

C'est ainsi que les troubles respiratoires entraînés par l'ablation du pancréas, l'hypotension observée à la suite des pancréatectomies accompagnées d'hémorragie, la résorption des produits d'autolyse dus au traumatisme, l'irritation des éléments nerveux abdominaux, la vaso dilatation abdominale souvent observée, etc... interdisent de rapporter avec certitude à la suppression d'une sécrétion interne toutes les modifications fonctionnelles enregistrées, soit dans les domaines vaso-moteurs, tant sympathique que parasympathique.

De plus, on ne saurait oublier que l'ablation du pancréas est suivie, non seulement d'une suppression de la sécrétion interne régulatrice du système végétatif, mais encore de la suppression de l'insuline et l'on sait que cette suppression provoque assez rapidement de profondes modifications du métabolisme avec production de métabolites anormaux capables d'exercer des effets perturbateurs importants sur le fonctionnement des organes de la vie végétative.

*
* *

Les progrès, effectués dans la préparation et la purification des extraits pancréatiques vagotonisants, ayant permis à D. SANTENOISE et E. STANKOFF d'obtenir une substance très purifiée, possédant des caractères physiques et chimiques constants, bien précisés par D. SANTENOISE, Th. BRIEU et E. STANKOFF, permettant de la considérer comme un corps nettement défini, et donnant chez l'animal dépancréaté les effets de la transfusion du sang veineux pancréatique, c'est-à-dire s'identifiant à l'hormone, il a été possible de pousser plus avant, à l'aide de cette substance, l'analyse du rôle joué par le pancréas dans la régulation du système organo-végétatif tout entier.

L'étude de ce problème a fait l'objet, sous la direction du professeur D. SANTENOISE, et dans son laboratoire, d'une longue série de recherches qui ont permis de préciser l'action de la vagotonine sur le système organo-végétatif.

Sur son conseil, nous avons réuni, dans le présent travail, l'ensemble des recherches concernant l'action de cette hormone sur la régulation du système organo-végétatif.

Nous montrerons ainsi, par l'étude pharmacodynamique de l'action de la vagotonine, dont le caractère hormonal ne semble plus pouvoir être discuté, l'importance du rôle exercé par le pancréas, non seulement dans la régulation de la réflectivité vagale, mais encore dans la régulation du système organo-végétatif tout entier.

La vagotonine en effet exerce une action puissante et durable sur ce qu'il est convenu d'appeler le tonus organo-végétatif.

Elle agit sur l'excitabilité réflexe sympathique et parasympathique comme régulateur semble-t-il des processus d'innervation réflexes réciproque organo-végétatif.

Elle modifie d'une manière importante l'état du milieu humoral, créant en particulier des conditions telles, que les substances parasympathicomimétiques du type choline et acétylcholine voient leur efficacité augmentée tandis qu'au contraire, l'efficacité des substances sympathicomimétiques telles que l'adrénaline diminue considérablement.

Ce fait nous paraît devoir être tout particulièrement souligné en raison des conceptions actuelles concernant le fonctionnement du système organo-végétatif qui font jouer un rôle important aux intermédiaires chimiques ainsi qu'aux équilibres ioniques.

Enfin, il semble bien que la vagotonine soit capable d'exercer une action propre sur certains organes, au moins, de la vie végétative.

Par son action sur l'activité fonctionnelle des centres

neuro-végétatifs, sur l'efficacité des intermédiaires chimiques de l'action nerveuse, sur le milieu humoral et peut-être directement sur certains organes végétatifs, la vagotonine exerce une action importante dans la régulation des fonctions végétatives.

Fait particulièrement remarquable, tous les effets observés lors de l'administration de vagotonine convergent vers une augmentation de l'excitabilité réflexe parasympathique et une diminution de l'excitabilité réflexe sympathique, ainsi que vers une augmentation de l'efficacité des substances parasympathicomimétiques et une diminution de l'efficacité des substances sympathicomimétiques. En somme, ces effets semblent aboutir sur ce qu'il est convenu d'appeler l'équilibre organo-végétatif, à une prédominance généralisée du parasympathique sur le sympathique.

PREMIÈRE PARTIE

**PRÉPARATION ET PURIFICATION
DE LA VAGOTONINE**

L'étude des effets pharmacodynamiques d'une substance ne peut être poursuivie avec une réelle précision que si cette substance peut être obtenue à l'état de pureté.

C'est pourquoi les données que l'on possède sur les effets pharmacodynamiques des extraits glandulaires sont si souvent imprécises et même contradictoires.

E. GLEY (1899) et M. LAMBERT (1907) ont d'ailleurs longuement insisté sur l'impossibilité dans laquelle on se trouvait de conclure des effets pharmacodynamiques des extraits glandulaires à l'action physiologique des hormones.

Grâce aux progrès effectués dans les méthodes de purification des extraits de glandes, il a été possible d'isoler certaines des substances auxquelles ces extraits doivent leur action pharmacodynamique. Et, lorsque ces substances, ainsi isolées et caractérisées, ont pu être retrouvées physiologiquement et chimiquement dans le sang efférent des glandes, origines de l'extrait, ou mieux encore dans le sang circulant, on se trouve, alors seulement, en droit de conclure à l'identité des effets pharmacodynamiques et des effets physiologiques de l'hormone.

Or, c'est précisément dans ce but, que le professeur D. SANTENOISE et ses collaborateurs se sont patiemment attachés à extraire, à purifier, à isoler et à caractériser l'hormone par laquelle le pancréas exerce son action régulatrice sur le système organo-végétatif.

A l'heure actuelle, bien que la vagotonine n'ait pu être obtenue sous une forme cristallisée — en raison, probable-

ment, de sa constitution protidique complexe — SANTENOISE et STANKOFF sont parvenus à isoler une substance présentant des caractères chimiques et physiques constants et bien définis, et agissant à des quantités pondérables tellement faibles, qu'il est permis de penser qu'ils ont abouti à l'isolement de l'hormone.

En effet, il suffit d'une dose de 1/150^e de milligramme par kilogramme d'animal pour obtenir, pendant au moins deux heures, des modifications profondes du tonus et de la réflectivité végétative.

Remarquons que ces doses sont de l'ordre de grandeur de celles des hormones actuellement isolées.

Le fait que, par des techniques de préparation assez diverses, en partant d'extraits bruts pancréatiques fort différents, SANTENOISE et STANKOFF soient parvenus à extraire des échantillons identiques, tant en ce qui concerne l'activité physiologique, qu'en ce qui concerne les caractères physiques et chimiques, permet de penser qu'ils sont parvenus à débarrasser l'hormone proprement dite de toutes les impuretés, et à obtenir une substance parfaitement définie.

Les essais pharmacodynamiques effectués avec cette substance — qui est à proprement parler la « vagotonine » elle-même — donnent, en ce qui concerne le système végétatif, des résultats encore plus nets que ceux obtenus avec des extraits pancréatiques moins purifiés, c'est-à-dire des extraits contenant, à côté de la vagotonine, diverses impuretés.

Nous avons toutefois pu nous rendre compte que les conclusions qui résultaient des recherches effectuées antérieurement avec des extraits pancréatiques imparfaitement purifiés, conservent, en ce qui concerne l'action de la vagotonine sur le système végétatif, toute leur valeur.

C'est pourquoi nous n'hésiterons pas à rapporter, dans le présent exposé, toute une série d'expériences effectuées avant que SANTENOISE et STANKOFF soient parvenus à une purification plus parfaite de la vagotonine.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA MÉTHODE SUIVIE POUR EXTRAIRE ET PURIFIER LA VAGOTONINE

Sans rapporter dans tout le détail les diverses techniques de préparation et de purification de la vagotonine, nous croyons utile d'exposer brièvement les principes qui ont présidé à l'extraction et à la purification de cette hormone et ont permis d'aboutir à l'isolement d'une substance présentant tous les caractères d'un corps chimiquement et physiquement défini.

Une opération d'aussi longue haleine que la purification d'une hormone, ne peut s'effectuer que si l'on possède un moyen simple, permettant des essais en série, de suivre l'enrichissement ou l'élimination du produit actif.

L'hormone que recherchait SANTENOISE exerçant un effet particulièrement net sur les effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires chez le lapin non anesthésié, la recherche de ce réflexe oculo-cardiaque fut adopté comme test.

Une expérience portant sur plusieurs années et sur plusieurs milliers d'examens ainsi pratiqués, a montré, qu'en s'entourant de quelques précautions, qu'en éliminant les animaux malades, ainsi que les animaux spontanément très vagotoniques, il était facile de suivre avec précision l'enrichissement ou l'appauvrissement des préparations en vagotonine, à condition évidemment d'opérer toujours sur un minimum de 20 lapins.

A) Il fut tout d'abord constaté que l'extrait hydro-alcoolique de pancréas contenait la substance vagotonisante, à condition d'effectuer la macération pancréatique en milieu légèrement acide, de ne pas prolonger trop longtemps cette opération et surtout de ne pas dépasser 70 % comme taux d'alcool.

B) SANTENOISE et PÉNAU constatèrent d'autre part, en opérant suivant la technique de préparation d'insuline de PÉNAU, que l'adjonction de chloroforme au liquide de macération concentré, précipite en grande partie l'insuline tandis que la substance vagotonisante reste presque entièrement dans le liquide surnageant. Ainsi, peut être réalisée une première étape de la séparation de la vagotonine et de l'insuline.

C) Toutefois, ce liquide surnageant, débarrassé d'alcool, contient une quantité considérable de substances choquantes et d'impuretés à action hypotensive immédiate, du type Angioxyl, qui perturbent profondément l'activité du système organo-végétatif.

SANTENOISE et PÉNAU ayant constaté que la substance vagotonisante était totalement précipitée, comme l'est d'ailleurs l'insuline, par l'adjonction de sels neutres, tandis que les substances à action hypotensive immédiate restent en solution, ces auteurs eurent là un moyen simple de débarrasser la vagotonine de ce groupe d'impuretés.

Notons que dans la préparation des extraits pancréatiques désinsulinés suivant la technique de Gley et Kisthinos le sulfate d'ammoniaque utilisé pour la désinsulation précipite intégralement en même temps que l'insuline la totalité de l'hormone vagotonisante; aussi, après traitement d'un extrait pancréatique brut par le sulfate d'ammoniaque, même à demi-saturation, en peut-il sub-

sister aucune trace de vagotonine dans le liquide qui constitue l'extrait pancréatique de GLEY et KISTHINIOS, préparé pour les besoins de la clinique sous le nom d'Angioxyl. Nous n'avons d'ailleurs jamais pu mettre en évidence l'existence d'un pouvoir vagotonisant dans les extraits pancréatiques désinsulinés suivant cette technique.

Il ne peut donc y avoir aucune confusion possible entre ces produits d'extraction du pancréas et l'hormone pancréatique, régulatrice du système organo-végétatif.

D) L'expérience ayant montré que la substance vagotonisante ne dialyse pas, au moins pour certains pH, il est possible par dialyse de se débarrasser aisément des sels neutres employés. En même temps d'ailleurs s'élimine une série d'impuretés à petites molécules.

On précipite alors et on déshydrate la substance vagotonisante par l'alcool-éther, mélange dans lequel la vagotonine est insoluble.

On obtient de la sorte un extrait pancréatique, encore fort impur, désigné sous le nom de vagotonine *a*.

E) La substance vagotonisante étant précipitée à pH 3.0 par le chlorure de lithium, il suffit de redissoudre une certaine quantité de vagotonine *a* dans l'eau distillée, d'amener la solution à pH 3.0 et d'ajouter du chlorure de lithium en quantité suffisante pour obtenir la précipitation totale de la substance vagotonisante et se débarrasser de toute une série d'impuretés qui restent en solution.

Par centrifugation et traitement à l'alcool, on se débarrasse du chlorure de lithium et d'une grande partie des impuretés, et l'on obtient un extrait vagotonisant se montrant actif chez le lapin à la dose d'environ 1/10^e de mgr. par kg.

F) Cet extrait contient encore, à côté d'impuretés indifférentes, une quantité notable d'insuline qui a été entraînée au cours des diverses étapes de la préparation.

Or, en effectuant des précipitations fractionnées à l'aide de chlorure de lithium, il fut constaté que les premières fractions précipitées entraînent la majeure partie de l'insuline tandis que les dernières fractions contiennent la substance vagotonisante presque totalement désinsulinée.

Par des précipitations fractionnées et des reprises successives, on peut pousser la purification de l'extrait pancréatique jusqu'à obtention d'une substance qui se montre généralement active au 1/30^e de milligramme par kilo et qui ne contient plus guère qu'une unité d'insuline par 5 mgr.

A ce stade, l'extrait constitue la vagotonine *d*, utilisée en clinique.

G) SANTENOISE, STANKOFF et VIDACOVITCH ayant observé que, quelle que soit la concentration d'une solution en vagotonine cette substance ne précipite pas à des pH correspondant à la zone isoélectrique de l'insuline (pH 5.2, — 5.6); il est possible par précipitation à ce point isoélectrique de pousser plus avant l'élimination de l'insuline.

H) L'étude des caractères de précipitabilité des extraits vagotonisants purifiés par les méthodes précédentes permet de constater que la substance vagotonisante est précipitée aux environs de pH 3.0 par le chlorure de lithium, tandis que le liquide surnageant contient des impuretés qui, en présence de ce sel, ne sont totalement précipitées qu'à pH 2.0.

Cette observation a permis d'obtenir, par un nombre suffisant de précipitations successives à pH 3.0, en présence de chlorure de lithium, et élimination des substances

restant en solution, un extrait pancréatique actif au 1/100^e de milligramme.

I) SANTENOISE et STANKOFF ayant constaté que la substance vagotonisante n'est pas précipitée par le ferrocyanure de potassium, alors que l'insuline (I. I. NITZESCU et St. SECAREANU) (1), et diverses impuretés sont précipitées par ce sel, une nouvelle étape de la purification a pu être réalisée.

Ainsi fut obtenue une substance vagotonisante totalement désinsulinée et semble-t-il, totalement débarrassée d'impuretés.

J) Des traitements multiples, soit par divers solvants, soit par divers précipitants, soit par divers absorbants, dans des conditions d'acidité ionique multiples n'ont pas permis d'obtenir de substance mieux purifiée. En effet, quels que soient les extraits bruts pancréatiques de départ, quelles que soient les méthodes de purification employées, il n'a jamais été possible sans modification chimique profonde de l'hormone d'obtenir de substance vagotonisante agissant à moins de 1/150^e de milligramme par kilo.

De plus, toutes les substances vagotonisantes ainsi obtenues présentent exactement les mêmes caractères physiques et chimiques, dont voici quelques-uns des plus nets, établis par D. SANTENOISE, Th. BRIEU et E. STANKOFF.

Propriétés physiques.

La vagotonine purifiée se présente sous la forme d'une poudre blanche amorphe.

(1) I. I. NITZESCU et St. SECAREANU : *Nouvelle méthode de précipitation de l'insuline. Procédé rapide pour contrôler in vitro le degré de purification des insulines commerciales.* (Bull. Soc. Chimie. Bio., janvier 1935, t. XVII, n° 1, p. 118.)

Elle est très soluble dans l'eau, et ne peut être précipitée quelle que soit la concentration, par modification du pH de la solution.

Elle est précipitée de ses solutions aqueuses à pH 3.0, en présence de NaCl, LiCl, KCl, à concentration définie.

Elle est précipitée de ses solutions aqueuses par le sulfate d'ammoniaque même dans les zones faiblement acides.

Elle est précipitée aussi de ses solutions aqueuses par l'alcool éthylique lorsqu'on atteint un titre alcoolique de 80 %.

La vagotonine est insoluble dans l'alcool éthylique absolu, dans l'alcool méthylique absolu, dans l'acétone absolu; elle est soluble dans l'acétone à 50 %.

Elle est insoluble dans l'éther sulfurique, le chloroforme, la glycérine anhydre, le sulfure de carbone, le xylol, le crésol, le formol, le benzène, le toluène.

Elle est soluble dans le phénol absolu.

Elle est précipitée par l'acide picrique, l'acide trichloracétique, le tanin, l'acide phosphomolybdique, l'acide phosphotungstique, l'acétate d'urane.

Elle n'est pas précipitée par le ferrocyanure de potassium.

La vagotonine ne dialyse pas à travers les membranes de cellophane à pH 3.5-4.0.

A pH 4.0 elle ne traverse pas les ultra-filtres à $K = 1.500$; mais les traverse à $K = 3.000$.

La vagotonine n'est pas absorbée par le charbon actif (pH 3.0, pH 4.0, pH 5.0, pH 6.0).

Soumise à l'action de la chaleur elle brunit vers 175° C. et fond avec dégagement gazeux vers 255° C.

La vagotonine est lévogyre. Son pouvoir rotatoire en solution dans HCl à 0.002 N (α)_D = — 70°.

L'examen du spectre d'absorption de la vagotonine en solution chlorhydrique montre une absorption à partir de

2.980 Å environ, croissant rapidement pour présenter un maximum pour 2.750 Å environ, puis un minimum à 2.540-2.560 Å environ et une nouvelle absorption croissante à partir de 2.430 Å environ.

Propriétés chimiques.

La vagotonine est une substance de nature protéidique.

Les réactions du biuret, xanthoprotéique, de MILLON, glyoxylique, de la ninhydrine, de PAULY, sont positives même pour de faibles concentrations.

La réaction de SÉLIWANOFF est négative.

La vagotonine donne la réaction du soufre organique par chauffage avec NaOH en présence d'acétate de plomb.

La calcination ne laisse que des traces infimes de cendres attribuables surtout au chlorure de lithium utilisé au cours de la préparation.

On n'a pas constaté la présence de quantités appréciables d'autres éléments métalliques.

La vagotonine ne paraît pas contenir de phosphore.

Voici à titre indicatif la composition centésimale d'une vagotonine purifiée et passée sur charbon actif :

C	H	N	S	O
—	—	—	—	—
48.8-49 %	7.8-7.9 %	14.2-14.4 %	1.9-2.1 %	26.6-27.3 %

La vagotonine perd assez rapidement son activité physiologique, même à froid, en milieu acide.

La vagotonine ne perd pas son activité physiologique en présence de la soude N/10 à 20°C, tant que le contact n'excède pas 14 heures. Néanmoins ce contact paraît s'accompagner d'un clivage de la molécule dont une partie se montre vagotonisante au 1/400^e de milligramme.

Par traitement de la vagotonine dans des conditions déterminées par l'acide picrique ou l'acide chlorhydrique, il peut être obtenu un picrate de vagotonine et un chlorhydrate de vagotonine.

* * *

L'examen de ces propriétés, par comparaison à celles de l'insuline, montre de profondes différences entre les deux hormones pancréatiques.

L'insuline est peu soluble dans l'eau alors que la vagotonine est très soluble.

Elle est précipitée de sa solution aqueuse à pH 5.0 alors que la vagotonine ne précipite pas de ses solutions aqueuses quelle que soit la concentration et le pH.

L'insuline est soluble dans l'alcool à 90° alors que la vagotonine précipite déjà lorsque la concentration en alcool atteint le titre de 80°.

L'insuline est précipitée par le chlorure de lithium pour une concentration moindre que celle qui est nécessaire pour précipiter la vagotonine.

L'insuline est précipitée quantitativement de ses solutions aqueuses par le ferrocyanure de potassium (NITZESCU et SECAREANU), alors que la vagotonine ne précipite pas.

A pH 4.0, l'insuline passe à travers les ultra-filtres à $K = 1.500$ alors que la vagotonine ne passe qu'à $K = 3.000$.

L'insuline est aisément adsorbée par le charbon actif alors que la vagotonine n'est pas adsorbée quel que soit le pH.

L'insuline brunit vers 215° C. et fond vers 233° C. alors que la vagotonine brunit vers 175° C. et fond vers 255° C.

Le pouvoir rotatoire $(\alpha)_D$ de l'insuline est de -40° , alors que $(\alpha)_D = -70^\circ$ pour la vagotonine dans les mêmes conditions.

Alors que pour l'insuline les réactions glyoxyliques et de Molisch sont négatives, ces deux réactions sont positives pour la vagotonine, indiquant la présence de tryptophane et d'un chaînon hydrocarboné qui n'existent pas dans l'insuline.

Par contre, alors que la réaction de SÉLIWANOFF a été trouvée positive par DUDLEY pour l'insuline, elle est toujours négative pour les vagotonines convenablement purifiées.

L'examen de la composition centésimale souligne des différences importantes.

Voici par exemple, les valeurs trouvées pour l'insuline d'après JENSEN et FREUDENBERG, et par STANKOFF pour la vagotonine :

	INSULINE		VAGOTONINE
	—		—
C.	53 %		49 %
H.	6,8 %		7,9 %
N.	15,4 %		14,4 %
S.	3,14 %		2,1 %
O.	21,7 %		26,6 %

Ajoutons que l'insuline n'est ni inactivée ni détruite en milieu acide, à froid, alors que la vagotonine dans les mêmes conditions perd rapidement son pouvoir vagotonisant en milieu acide.

Par contre, l'insuline est rapidement détruite ou inactivée en milieu alcalin, alors que le pouvoir vagotonisant de la vagotonine, traitée dans les mêmes conditions, reste entier.

Aussi est-il permis de penser que la substance ainsi obtenue représente l'hormone vagotonisante débarrassée de l'insuline et des impuretés.

Et dans ces conditions, il est permis, non seulement d'ententer une étude pharmacodynamique, mais encore d'entreprendre l'étude chimique.

Nous nous bornerons, pour notre part, à rapporter les résultats de l'étude des effets pharmacodynamiques de cette hormone sur le système organo-végétatif, laissant à d'autres travailleurs du laboratoire le soin d'exposer dans le détail l'état de nos connaissances des propriétés chimiques et physiques de la vagotonine et d'en poursuivre l'étude.

* * *

En ce qui concerne l'étude comparée de l'action de la vagotonine sur le système végétatif et des effets de diverses substances extraites du pancréas, ou d'origine pancréatique plus ou moins établie, nous nous contenterons de citer en passant quelques résultats expérimentaux, une étude comparée précise entre diverses substances pharmacodynamiques ne pouvant être effectuée qu'entre substances homogènes, chimiquement définies, et à effets pharmacodynamiques constants.

DEUXIÈME PARTIE

**ACTION DE LA VAGOTONINE
SUR LE TONUS ORGANO-VÉGÉTATIF**

L'observation, en clinique, de l'existence d'un parallélisme entre la tolérance aux hydrates de carbone et le tonus organo-végétatif, est à l'origine des recherches qui ont conduit SANTENOISE et ses collaborateurs à l'isolement de la vagotonine.

Dès 1923, GARRELON, SANTENOISE et TINEL, utilisant des insulines très imparfaitement purifiées (contenant, ainsi qu'il a pu être constaté depuis, de notables quantités de vagotonine) ont signalé l'action de ces extraits pancréatiques sur le tonus végétatif et la réflectivité vagale.

Cette étude, ainsi ébauchée, a pu être poursuivie avec précision depuis que l'hormone pancréatique vagotonisante a été extraite, séparée de l'insuline et purifiée.

L'administration de vagotonine, qui peut être effectuée soit par la voie intraveineuse, soit par la voie sous-cutanée, soit par la voie rectale ou duodénale, soit même par la voie perlinguale, est régulièrement suivie, plus ou moins rapidement et d'une manière plus ou moins intense et plus ou moins durable, suivant le mode d'administration et les doses employées, de modifications importantes de l'activité fonctionnelle organo-végétative.

Nous grouperons, dans la présente partie de ce travail, une série de faits établissant la netteté de l'action de la vagotonine sur le tonus organo-végétatif.

Bien que l'action de la vagotonine ait été, à l'heure actuelle, expérimentalement et cliniquement étudiée sur la plupart des fonctions organiques, nous nous en tien-

drons à l'exposé des résultats concernant l'action de cette hormone sur les seules manifestations fonctionnelles permettant de conclure avec précision à une action sur le tonus végétatif.

Les effets les plus nets et dont l'interprétation ne saurait prêter à aucune ambiguïté concernent :

- a)* le rythme cardiaque;
 - b)* la pression artérielle;
 - c)* le tonus vasculaire;
 - d)* la motricité intestinale.
-

CHAPITRE I

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LE RYTHME CARDIAQUE

L'administration de vagotonine est assez régulièrement suivie chez le chien, le lapin et l'homme d'un ralentissement souvent assez notable du rythme cardiaque.

Les résultats sont particulièrement nets et réguliers avec les vagotonines convenablement purifiées.

La dose seuil par kilo paraît être identique chez l'homme, le chien et le lapin; elle est d'environ $1/150^e$ de milligramme pour les vagotonines les mieux purifiées. La durée d'action paraît en rapport avec les quantités injectées.

Il existe néanmoins des sujets chez lesquels, pour des raisons encore mal définies, l'administration de vagotonine semble totalement inefficace, au moins aux doses normalement employées.

I. — Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque chez le chien.

L'administration d'extraits pancréatiques vagotonisants est suivie, chez la grande majorité des chiens, d'un ralentissement, souvent notable et durable, du rythme cardiaque.

Cette action, signalée dans diverses publications concernant la vagotonine, a été particulièrement précisée par

L. MERKLEN, R. GRANDPIERRE et M. VIDACOVITCH (1) ainsi que par M^{me} A.-M. HOUILLON, dans une thèse récente (2).

Le ralentissement du rythme est d'autant plus net et régulier que l'on utilise des extraits vagotonisants bien débarrassés d'impuretés.

L'examen des graphiques de pression artérielle, obtenus avec les extraits vagotonisants du début des recherches, montre des résultats moins régulièrement nets que les expériences effectuées avec de la vagotonine bien purifiée.

Néanmoins, chez certains animaux, en mauvais état de santé ou de nutrition, ou en acidose, l'administration de vagotonine, même bien purifiée, se montre généralement inefficace, comme si certaines conditions rendaient le système organo-végétatif incapable de répondre à l'action normale de l'hormone.

Nous rapporterons les résultats concernant l'action de la vagotonine sur le rythme cardiaque observée chez plus d'un millier d'animaux.

a) *Action de la vagotonine A sur le rythme cardiaque.*

Nous rapporterons d'abord quelques exemples des résultats obtenus avec un extrait vagotonisant peu purifié; on peut remarquer que le rythme s'accélère, dans une première phase après administration de vagotonine, pour se ralentir quinze à vingt minutes après l'injection : l'action cardio-modératrice de la vagotonine est d'abord voilée par l'action des impuretés et en particulier par la présence d'insuline, dont l'administration est au contraire suivie

(1) L. MERKLEN, R. GRANDPIERRE et M. VIDACOVITCH : *Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque*. (*C. R. Soc. Biol.*, 3 février 1934, t. CXV, p. 475.)

(2) A.-M. HOUILLON : *Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque*. Thèse Nancy, 1935.

d'accélération du rythme cardiaque (lorsque l'insuline est exempte de vagotonine).

Le tableau suivant nous permet de juger de cette action :

VAGOTONINE A.

Chiens.

DATE de l'expérience	POIDS en kg.	QUAN- TITÉ par kg. (en mgr.)	RYTHME avant	10' après	30' après	40' après	1 HEURE après	2 HEURES après
9/12/29.	10	1	216				156	120
5/ 6/29.	13,200	5	156				132	
14/12/29.	10	1/2	140		160		110	
6/ 1/30.	16	1	204		216		180	180
8/ 1/30.	7	1/10	180				156	
16/ 1/30.	10	1	234				228	
31/ 1/30.	7	1/10	180	200		170	160	

b) Action de la vagotonine B sur le rythme cardiaque.

Avec les extraits pancréatiques mieux purifiés, appelés vagotonine B, les résultats sont plus nets :

VAGOTONINE B.

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>Z. 6 B 1</i>				
22/ 1/30	10	8 cgr.	228	204
27/ 1/30	10	1 cgr.	168	120
8/ 3/30	7	1 cgr.	120	84
14/ 3/30	4,500	5 mgr.	108	96
31/ 5/30	9	2 cgr. (1)	120	108
10/ 6/30	19,250	10 mgr.	156	144

(1) Dans l'anse intestinale.

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>Z. 11 B</i>				
9/ 4/30	16,500	1/ 2 mgr.	144	120
<i>Z. 12 B</i>				
25/ 5/30	15	1/ 2 mgr.	96	84
23/ 5/30	12,200	1/ 5 mgr.	156	144
<i>Z. 13/22 B</i>				
6/10/30	19	1/ 5 mgr.	156	144
<i>Z. 13 B</i>				
10/11/30	12,250	1/20 mgr.	168	108
10/ 4/30	8,500	1/20 mgr.	180	132
2/ 7/30	8,100	1/ 2 mgr.	192	144
1/ 7/30	17,500	2/10 mgr.	126	108
10/ 1/30	8,700	1/ 4 mgr.	144	120
18/ 7/30	10	2 mgr.	168	156
<i>Z. 15/19 B</i>				
23/ 7/30	8,900	1/ 4 mgr.	144	108
18/ 7/30	9,800	1 mgr.	156	144
<i>Z. 34/40 B</i>				
13/ 2/31	21	1/ 5 mgr.	192	168
<i>D. S. 159 B K.3000</i>				
5/11/31	15	1 cgr.	120	114
<i>D. S. 159 B K. 3000</i>				
28/ 9/31	10,300	1/50 mgr.	120	108
<i>D. S. 117 B Z.29/33 K. 1500</i>				
17/ 5/31	16,500	1/50 mgr.	144	132

c) Action de la vagotonine D sur le rythme cardiaque.

Avec la vagotonine D, on obtient environ 80 % de résultats positifs, comme le montre bien l'examen du tableau ci-dessous :

VAGOTONINE D.

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>V. S. 8 D</i>				
28/ 2/32	10,800	1/4 mgr.	144	108
24/ 2/32	9,600	1 cgr.	144	114
12/ 3/32	20	1/4 mgr.	204	132
22/ 3/32	17,400	1/10 mgr.	180	168
3/ 4/32	6,300	1/4 mgr.	120	108
19/ 4/32	9,100	1 mgr.	144	120
19/ 4/32	7,500	1 mgr.	126	102
22/ 4/32	6	1/2 mgr.	204	156
7/ 5/32	12	1 mgr.	186	168
<i>V. S. 12 D</i>				
5/12/31	14,500	1 mgr.	96	60
22/ 1/32	11	1/10 mgr.	192	180
23/ 1/32	7	1/10 mgr.	180	144
<i>V. S. 26 D</i>				
29/ 5/32	15	5 mgr.	144	132
25/ 6/32	5	2 mgr.	174	150
4/10/32	14,800	5 mgr.	160	144
<i>V. S. 31 D</i>				
4/ 6/32	18	5 mgr.	178	138
<i>V. S. 51 D 2</i>				
13/ 1/32	23	1 mgr.	276	72
6/ 2/33	6,500	1 cgr.	348	300

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>V. S. 56 D 2</i>				
25/ 2/33	6,800	20 mgr.	138	120
4/ 3/33	6,200	5 mgr.	312	288
10/ 3/33	15	5 mgr.	210	186
8/ 6/33	15,600	2 mgr.	156	138
13/ 6/33	9	10 mgr.	108	102
31/10/33	19	3 mgr.	120	96
<i>V. S. 57 D 2</i>				
26/ 4/33	16,500	1/2 mgr.	108	90
26/ 6/33	15	1/2 mgr.	192	180
<i>V. S. 63 D 2</i>				
4/ 9/33	6	5 mgr.	144	132
5/ 9/33	5	5 mgr.	132	108
7/ 9/33	6	2 mgr.	138	120
9/ 9/33	23	1 mgr.	186	168
1/11/33	12	2 mgr.	132	102
3/11/33	14	5 mgr.	150	132
<i>V. S. 69 D 2</i>				
5/ 9/33	9	2 mgr.	132	126
4/11/33	17,400	1 mgr.	132	120
20/ 1/34	9,600	3 mgr.	126	108
31/ 1/34	7	2 mgr.	276	126
10/ 2/34	5,600	1/2 mgr.	300	276
28/ 4/34	13,500	5 mgr.	120	72
28/ 4/34	18	1 mgr.	120	103
3/ 5/34	14	1/2 mgr.	156	144
7/ 5/34	18,500	5 mgr.	103	96
8/ 6/34	19	2 mgr.	126	102
29/ 8/34	14	1 mgr.	156	142

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
3/10/34	7,300	1/5 mgr.	138	114
4/10/34	7,100	2/5 mgr.	114	116
16/10/34	5,200	5 mgr.	114	72
<i>V. S. 95 D 2</i>				
5/ 6/34	6	2 mgr.	102	72
25/10/34	12,600	1/2 mgr.	144	126
27/12/34	11,300	5 mgr.	186	144
28/12/34	20,400	2 mgr.	180	150
12/ 1/35	9,500	1 mgr.	144	72

Voici un exemple de protocole qui montre bien l'intensité de ce ralentissement cardiaque :

12 janvier 1935. — N° 1711.

Chien ♀ de 9,500 kg.

14 h. 25. Anesthésie au chloralose (100 cc. de solution à 8 %).

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 50. R. O. C. : 20/14.

16 h. 25. Chloralose : 60 cc.

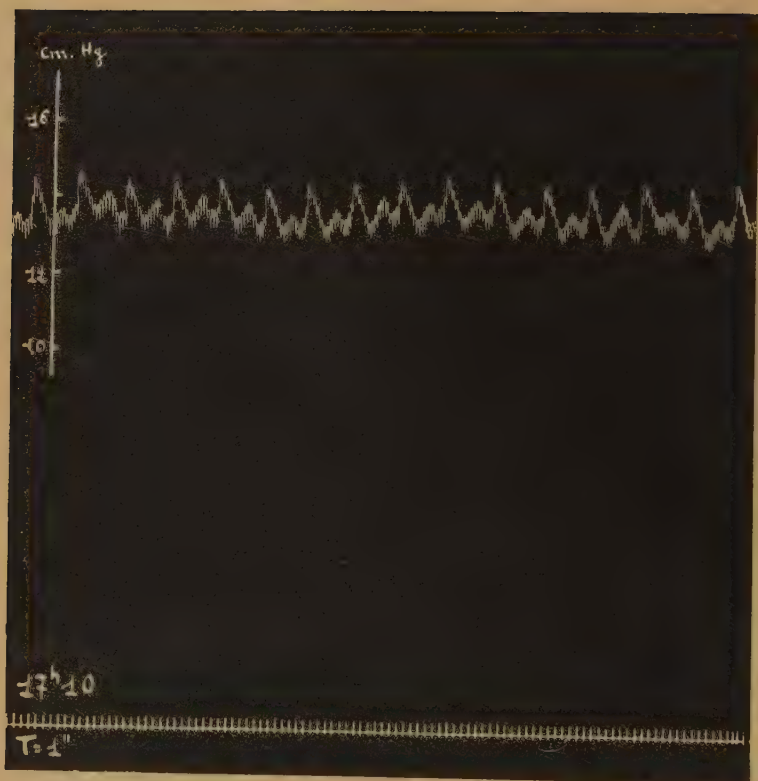
17 h. 20. Rythme : 144 par minute.

Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 s 2.

On inscrit régulièrement la pression.

18 h. 30. R. O. C. : rythme avant : 16; arrêt cardiaque de 12", donc très augmenté.

19 h. 20. Rythme cardiaque : 65 par minute; le rythme cardiaque est très ralenti.

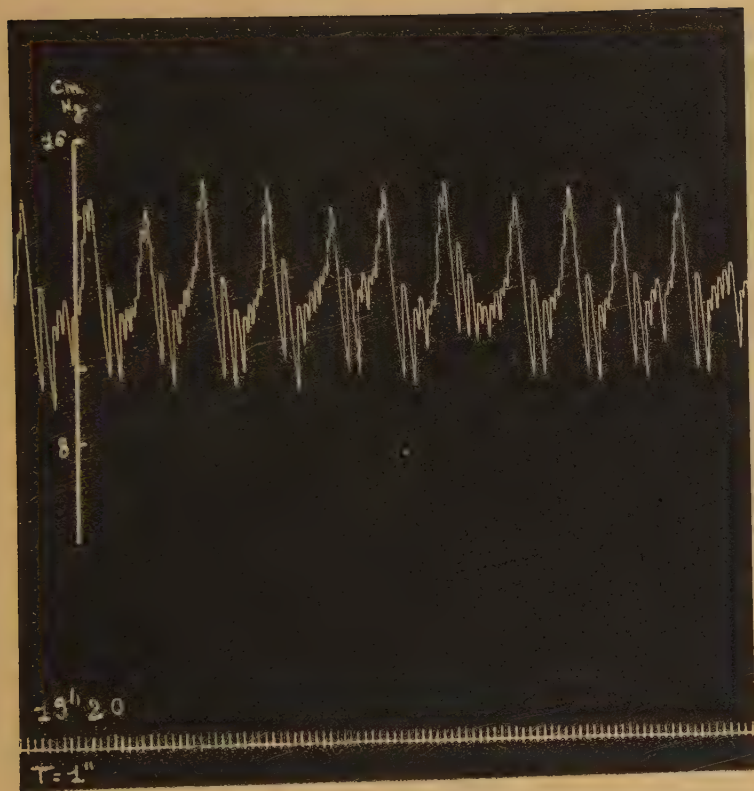


TRACÉ I

12 janvier 1935. N° 1711.

Chien ♀ de 9,500 kg.

Rythme cardiaque avant vagotonine : 144 pulsations par minute.



TRACÉ II

Même animal.

Rythme cardiaque après injection de vagotonine : 65 pulsations par minute.

d) *Action de la vagotonine F sur le rythme cardiaque.*

Les résultats sont encore plus réguliers lorsque l'on emploie de la vagotonine parfaitement purifiée, ainsi que l'on peut s'en rendre compte par l'examen des exemples suivants :

Chiens.

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>V. F. I.</i>				
22/ 3/35	10,300	1 mgr./kg.	102	90
22/ 3/35	14,100	5 mgr./kg.	150	138
23/ 3/35	6,600	5 mgr./kg.	138	120
9/ 5/35	14,600	5 mgr./kg.	132	108
15/ 5/35	5,300	5 mgr./kg.	150	114
16/ 5/35	6,500	5 mgr./kg.	120	108

e) *Action de la vagotonine traitée à la soude
sur le rythme cardiaque.*

D. SANTENOISE et G. FUCHS ayant constaté que le pouvoir vagotonisant des extraits pancréatiques n'est pas détruit par le contact avec la soude déci-normale — tandis qu'il est bien établi qu'il suffit d'un contact de deux heures avec NaOH N/10 pour que l'insuline soit totalement détruite — cette différence de résistance à la soude de la vagotonine et de l'insuline, a permis de préparer des extraits pancréatiques fortement vagotonisants, ne contenant plus d'insuline, celle-ci ayant été détruite par le contact avec la soude.

SANTENOISE et STANKOFF ont de plus constaté qu'après traitement de l'extrait pancréatique à la soude, le pou-

voir vagotonisant se retrouve entièrement dans une substance qui précipite à un point iso-électrique de 4,48 et semble être un produit d'hydrolyse de l'hormone, contenant le groupement actif vagotonisant.

Bien que l'action de cette substance semble moins durable en injection intraveineuse que celle de la vagotonine non hydrolysée, l'action des extraits pancréatiques traités à la soude et renfermant le groupement vagotonisant, est particulièrement nette sur le rythme ainsi que l'on peut s'en rendre compte par l'examen du tableau suivant :

TABLEAU

VAGOTONINE A LA SOUDE.

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ (en kg.)	RYTHME avant	RYTHME après
<i>S. 49</i>				
9/ 5/33	20	1 mgr.	186	156
11/ 5/33	12	5 mgr.	150	144
17/ 5/33	22	1 mgr.	144	126
24/ 5/33	6,700	1 mgr.	90	78
<i>S. 60 fr B</i>				
1/ 7/33	17	1 mgr.	174	150
30/10/33	18	5 mgr.	192	114
<i>S. 71</i>				
5/ 9/33	12	5 mgr.	132	108
4/11/33	17	3 mgr.	146	108
<i>S. 74</i>				
26/ 1/34	15,300	5 mgr.	126	96
30/11/34	20	5 mgr.	276	150
<i>S. 76</i>				
15/ 1/34	7,400	3 mgr.	126	114
<i>S. 79</i>				
12/12/33	27	1 mgr.	132	114
14/12/33	22,400	3 mgr.	138	120
22/12/33	11	5 mgr.	144	132
9/ 1/34	22,500	5 mgr.	66	54
11/ 1/34	28,800	5 mgr.	138	108
<i>S. 87</i>				
8/ 1/35	13,300	1 mgr.	126	103

II. — Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque chez le lapin.

La vagotonine, administrée au lapin, soit en injections intraveineuse, soit en injections sous-cutanée provoque, chez cet animal également, un ralentissement net du rythme cardiaque ainsi que l'on peut s'en rendre compte par l'examen des tableaux suivants :

TABLEAU

VAGOTONINE B.

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>Z. C. B.</i>				
9/ 5/31	2,460	1/ 4 mgr.	228	204
<i>Z. C. 1 B.</i>				
29/ 5/31	3,570	1/ 4 mgr.	192	180 (1)
<i>Z. C. 3 B.</i>				
29/ 5/31	2,830	1/ 4 mgr.	228	160 (2)
<i>Z. C. 6. 7. 8 B.</i>				
28/ 5/31	2,830	1/10 mgr.	204	192
11/ 6/31	2,350	1/10 mgr.	180	162
25/ 6/31	3,000	1/20 mgr.	252	162
<i>Z. C. 9. 10 B.</i>				
24/ 6/31	2,400	1/10 mgr.	252	216
29/ 6/31	2,700	1/10 mgr.	222	192
<i>Z. C. 11. 14 B.</i>				
25/ 6/31	2,600	1/10 mgr.	216	196
26/ 6/31	3,400	1/10 mgr.	258	216
<i>Z. 34. 40 B.</i>				
9/ 6/31	2,250	1/ 4 mgr.	180	156
10/ 6/31	2,250	1/10 mgr.	184	156
<i>V.B.Z.G.22.25.</i>				
14/ 9/31	2,100	1/10 mgr.	240	228
17/ 9/31	2,350	1/10 mgr.	187	116
<i>V. B. Z.C.33.36.</i>				
17/ 9/31	2,350	1/50 mgr.	204	192

(1) Intraveineux.

(2) Intraveineux.

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>V.B.Z.C.4144.</i>				
2/10/31	2,200	1/10 mgr.	204	192
<i>V.B. 49.50.51.</i>				
15/10/31	1,830	1/10 mgr.	216	180 (1)
15/10/31	1,730	1/10 mgr.	216	192
1/12/31	1,930	1/20 mgr.	240	228
<i>D.S.159BK.3000.</i>				
30/10/31	2,500	1/25 mgr.	252	192
14/11/31	3,000	1/10 mgr.	246	216
20/11/31	2,050	1/50 mgr.	216	192
<i>Z. 29. 33 B.</i>				
24/10/31	1,650	1/10 mgr.	192	180
21/11/31	1,780	1/10 mgr.	204	186
<i>Z. C. 52. 60 B.</i>				
10/11/31	2,420	1/10 mgr.	180	168
22/11/31	3,000	1/10 mgr.	198	190 (2)
24/11/31	1,550	1/20 mgr.	240	216
<i>Z. D. 6 B</i>				
16/ 9/32	2,350	1/10 mgr.	252	216
<i>Z. D. 7 B.</i>				
16/ 9/32	2,400	1/10 mgr.	264	216 (3)
<i>Z. B. 9 B.</i>				
27/ 6/32	3,700	1/10 mgr.	288	252
30/ 6/32	3,300	1/10 mgr.	246	222 (4)
30/ 6/32	2,450	1/10 mgr.	252	240 (5)

(1) Augmentation 20' après = 252.

(2) Augmentation 20' après = 214.

(3) Action tardive.

(4) Action tardive, trois heures après.

(5) Action tardive.

DATE de l'expérience	POIDS (en kg.)	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>Z. D. 11 B.</i>				
16/10/32	2,300	1/10 mgr.	228	192
17/ 9/32	2,330	1/10 mgr.	222	204
<i>Z. D. 12 B.</i>				
16/ 9/32	2,150	1/10 mgr.	252	210
<i>Z. B. 13 B.</i>				
13/10/32	2,100	1/20 mgr.	288	258
15/10/32	1,900	1/10 mgr.	252	228
27/10/32	1,900	1/10 mgr.	252	216
<i>Z. D. 14 B.</i>				
13/11/32	2,900	1/10 mgr.	204	192
<i>V. S. 31 B.</i>				
11/ 6/32	2,850	1/10 mgr.	234	204 (1)
8/ 6/32	3,000	1/20 mgr.	242	222
7/ 6/32	3,000	1/20 mgr.	258	240
<i>D. S. 117 B.</i>				
16/ 5/31	2,500	1/5 cc.	228	180
16/ 5/31	2,420	1/5 cc.	228	204
<i>D. S. 121 B.</i>				
6/ 5/31	2,250	1/50 cc.	264	108
6/ 5/31	2,250	1/50 cc.	240	228
7/ 5/31	2,950	1 cc.	216	204
<i>D. S. 122 B.</i>				
9/ 5/31	2,860	1 cc.	276	228
<i>D. S. 127 B.</i>				
17/ 5/31	2,250	1/50 cc.	228	220
<i>D. S. 135.</i>				
30/ 6/31	2,400	1/25 cc.	204	192
<i>D. S. 151.</i>				
13/ 7/31	2,840	1/20 mgr.	210	168
15/ 7/31	2,400	1/50 mgr.	240	216
16/ 7/31	2,000	1/50 mgr.	168	150
<i>D. S. 150.</i>				
16/ 7/31	2,000	1/25 mgr.	192	168

(1) Action tardive.

VAGOTONINE D.

DATE de l'expérience	POIDS en kg.	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>V. S. 8 B.</i>				
24/11/31	2,950	1/20 mgr.	228	204
28/11/31	2,560	1/20 mgr.	216	204
28/11/31	2,200	1/20 mgr.	228	210
21/ 1/32	2,200	2 mgr.	252	246
28/ 1/32	2,400	1/10 mgr.	204	116
25/ 2/32	4,215	1/20 mgr.	282	264
26/ 2/32	3,250	1/10 mgr.	252	192
27/ 2/32	3,500	1/10 mgr.	246	238
2/ 3/32	2,800	1/20 mgr.	276	252
7/ 3/32	2,400	1/10 mgr.	282	252
8/ 3/32	3,300	1/20 mgr.	240	216
10/ 3/32	1,870	1/20 mgr.	222	204
10/ 3/32	2,900	1/10 mgr.	204	96
22/ 3/32	3,500	1/10 mgr.	216	132
23/ 3/32	2,600	1/10 mgr.	288	240
24/ 3/32	2,600	1/4 mgr.	204	192
25/ 3/32	2,400	1/4 mgr.	204	198
22/ 4/32	2,100	1/5 mgr.	248	234
23/ 4/32	2,300	1 mgr.	282	258
24/ 5/32	2,450	1/2 mgr.	288	258
25/ 4/32	1,800	1 mgr.	228	222
3/ 5/32	2,170	1/10 mgr.	258	228
6/ 5/32	2,500	2 mgr.	246	204
17/ 5/32	2	1/4 mgr.	270	234
<i>V. S. 9 D.</i>				
13/10/31	2,700	1/20 mgr.	216	204
25/11/31	3	1/10 mgr.	258	240
30/11/31	2,200	1/10 mgr.	252	246
<i>V. S. 10 D</i>				
27/11/31	2,830	1/20 mgr.	240	228
27/11/31	2	1/20 mgr.	240	228

DATE de l'expérience	POIDS en kg.	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>V. S. 12 D.</i>				
4/12/31	2,260	1/50 mgr.	240	202
11/12/31	3,500	1/20 mgr.	228	204
8/ 1/32	2,300	1/20 mgr.	252	228
12/ 1/32	2,300	1/20 mgr.	288	180
16/ 1/32	2,500	1/20 mgr.	204	168
<i>V. S. 14 D.</i>				
16/12/31	2,850	1/25 mgr.	228	210
<i>V. S. 16 D.</i>				
5/ 2/32	2,900	1/10 mgr.	264	240
11/ 2/32	2,650	1/20 mgr.	276	240
12/ 2/32	2,700	1/20 mgr.	276	252
12/ 2/32	3,250	1/20 mgr.	252	240
<i>V. S. 19 D.</i>				
11/ 1/32	2,340	1/20 mgr.	228	216
17/ 1/32	2,800	1/20 mgr.	258	252
17/ 1/32	2,350	1/10 mgr.	216	204
<i>V. S. 20 D.</i>				
6/ 2/32	2,300	1/20 mgr.	288	240
9/ 2/32	2,300	1/20 mgr.	228	216
10/ 2/32	3,150	1/20 mgr.	258	240
<i>V. S. 22 D.</i>				
7/ 4/32	2,350	1/20 mgr.	264	240
8/ 4/32	4,050	1/20 mgr.	276	242
<i>V. S. 23 D.</i>				
16/ 4/32	2	1/20 mgr.	294	198
17/ 4/32	3,150	1/20 mgr.	288	276

DATE de l'expérience	POIDS en kg.	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>V. S. 25 D fr. B.</i>				
12/ 4/32	3,200	1/50 mgr.	276	246
13/ 4/32	3,500	1/50 mgr.	228	204
14/ 4/32	2,100	1/25 mgr.	264	228
15/ 4/32	3,650	1/20 mgr.	240	216
15/ 4/32	2,600	1/20 mgr.	276	246
<i>V. S. 26 D.</i>				
4/ 5/32	1,870	1/20 mgr.	228	210
4/ 5/32	2,150	1/20 mgr.	288	192
28/ 5/32	2	1/20 mgr.	246	234
28/ 5/32	2,500	1/20 mgr.	228	204
2/ 7/32	2,400	2 mgr.	270	264
20/ 7/32	2,500	1/20 mgr.	264	162
19/11/32	2,700	1/20 mgr.	216	156
<i>V. S. 27 D.</i>				
25/ 5/32	2,250	1/10 mgr.	300	228
26/ 5/32	2	1/20 mgr.	294	276
<i>V. S. 28 D.</i>				
27/ 5/32	2	1/20 mgr.	264	228
27/ 5/32	2,400	1/20 mgr.	378	306
<i>V. S. 31 D.</i>				
13/ 6/32	2,850	1/10 mgr.	228	194
14/ 6/32	1,900	1/20 mgr.	276	242
14/ 6/32	2,400	1/20 mgr.	216	174
1/ 6/32	2,750	1/50 mgr.	270	210
1/ 6/32	2,325	1/10 mgr.	264	228
<i>V. S. 40 D 2.</i>				
7/10/32	1,800	1/20 mgr.	210	192
18/10/32	1,700	1/20 mgr.	444	384

DATE de l'expérience	POIDS en kg.	QUANTITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME après
<i>V. S. 41 D 2.</i>				
12/10/32	2,300	1/20 mgr.	328	216
<i>V. S. 42 D 2.</i>				
7/10/32	2,420	1/20 mgr.	252	228
13/10/32	1,600	1/20 mgr.	252	228
21/10/32	2,050	1/10 mgr.	228	180
21/10/32	2	1/10 mgr.	300	240
6/10/32	2,450	1/20 mgr.	252	216
<i>V. S. 45 D 2.</i>				
26/11/32	1,900	1/20 mgr.	192	180
28/11/32	2,500	1/20 mgr.	252	210

Cette action sur le rythme cardiaque du lapin non anesthésié se manifeste bien dans l'expérience suivante que nous donnons comme exemple :

24 novembre 1931. — N° 920.

Lapin ♂ de 1,550 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 45. Rythme cardiaque : 300 par minute.
R. O. C. : 50/28.

15 h. 30. R. O. C. : 48/26.

15 h. 45. Injection sous-cutanée de 1/20 mgr./kg. de vagotonine Z. C. 52/60β.

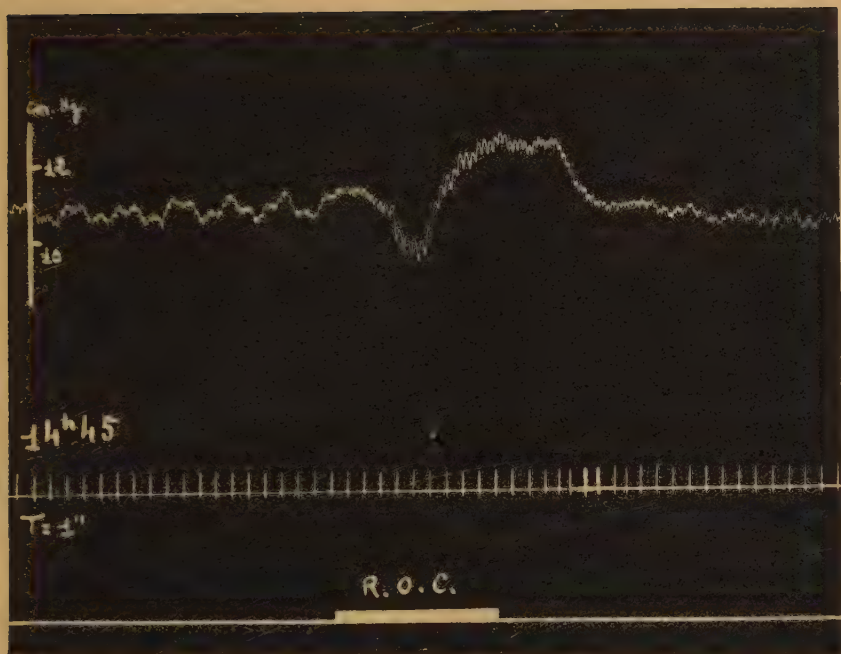
16 h. 45. R. O. C. : 38/16, déjà augmenté.

17 h. 40. R. O. C. : 34/24.

17 h. 45. Injection sous-cutanée de 1/20 mgr./kg. de vagotonine Z. G. 52/60β.

18 h. R. O. C. : 34/16.

19 h. Rythme cardiaque : 216 par minute; très ralenti.
R. O. C. : 36/14 très augmenté.

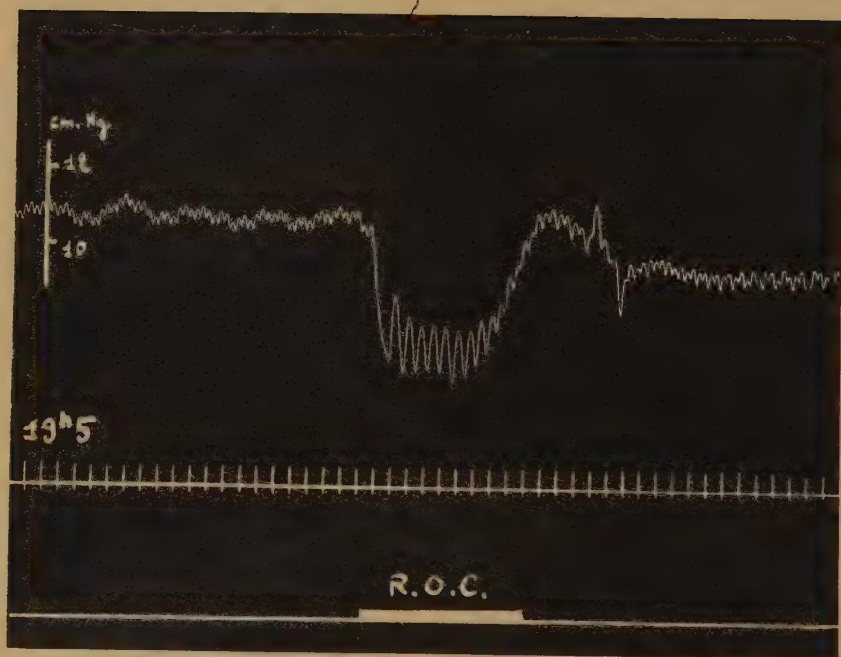


TRACÉ III

24 novembre 1931. N° 920.

Lapin ♂ de 1,550 kg.

14 h. 45. Rythme cardiaque (300 pulsations par minute) et R. O. C., avant vagotonine.



TRACÉ IV

Même animal.

19 h. 5. Rythme cardiaque (216 pulsations par minute) et R. O. C. après injection de vagotonine.

* * *

Remarquons que, si toutes les mesures de rythme effectuées chez le chien l'ont été chez des animaux anesthésiés au chloralose ou au pernocton, un grand nombre d'observations effectuées chez le lapin l'ont été chez des animaux non anesthésiés.

Cette remarque suffit à montrer que les résultats précités, tant chez le chien que chez le lapin, sont bien dus à l'action propre de l'hormone et non à une influence perturbatrice de l'anesthésique.

D'ailleurs cette conclusion est confirmée par les observations effectuées chez l'homme non anesthésié.

III. — Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque chez l'homme.

L'action de la vagotonine sur le rythme cardiaque chez l'homme est également très nette.

A.-M. HOUILLON a fait une étude minutieuse et systématique de cette action.

Voici quelques exemples des résultats obtenus par cet auteur :

TABLEAU

VAGOTONINE V. S: 69 D 2.

NOM ET AGE	DATE d'injection	DOSE de vagotonine	RYTHME avant	RYTHME après
C..., 33 ans. . . .	15/5/34	1/5 mgr.	108	90
H..., 39 ans. . . .	9/4/34	1/5 mgr.	78	72
	9/5/34	2/5 mgr.	70	52
L..., 41 ans. . . .	26/4/34	1/5 mgr.	74	68
	5/4/34	2/5 mgr.	82	78
M..., 39 ans. . . .	25/4/34	1/5 mgr.	60	54
	24/4/34	2/5 mgr.	60	52
G..., 40 ans. . . .	23/4/34	1/5 mgr.	72	60
	24/4/34	2/5 mgr.	68	60
G..., 38 ans. . . .	9/5/34	1/5 mgr.	60	52
	12/5/34	2/5 mgr.	60	52
P..., 30 ans. . . .	15/5/34	1/5 mgr.	84	60
	17/5/34	2/5 mgr.	72	57
L..., 32 ans. . . .	15/5/34	1/5 mgr.	63	60
	17/5/34	2/5 mgr.	66	60
K..., 38 ans. . . .	14/5/34	1/5 mgr.	66	57
	15/5/34	2/5 mgr.	60	54
C..., 49 ans. . . .	11/5/34	1/10 mgr.	74	60
	14/5/34	2/5 mgr.	72	60
T..., 72 ans. . . .	13/6/34	2/5 mgr.	90	72
M..., 74 ans. . . .	13/6/34	2/5 mgr.	132	102
W..., 73 ans. . . .	13/6/34	2/5 mgr.	84	78
M ^{me} V..., 85 ans. .	21/6/34	2/5 mgr.	120	100
M ^{lle} M..., 82 ans. .	21/6/34	2/5 mgr.	126	114
M ^{me} P..., 64 ans. .	21/6/34	2/5 mgr.	96	87
M ^{me} G..., 34 ans. .	1/6/24	2/5 mgr.	100	90
	5/6/34	3/5 mgr.	90	70
M ^{me} J..., 29 ans. .	26/5/34	1/5 mgr.	90	70
M ^{me} D..., 58 ans. .	5/6/34	2/5 mgr.	95	80
	9/6/34	2/5 mgr.	78	69
M ^{me} B..., 56 ans. .	5/6/34	2/5 mgr.	85	65
M ^{me} R..., 34 ans. .	5/6/34	2/5 mgr.	80	70
	9/6/34	2/5 mgr.	72	72 (1)
M ^{me} H..., 29 ans. .	26/5/34	2/5 mgr.	84	80
M ^{me} H..., 36 ans. .	26/5/34	1/5 mgr.	70	60
	28/5/34	2/5 mgr.	70	53

(1) Malade très agitée.

Dans sa thèse, M^{me} A.-M. HOUILLON montre que la valeur du ralentissement obtenu n'est pas proportionnelle à la quantité de vagotonine injectée, mais qu'il existe une relation entre la durée d'action de la vagotonine sur la fréquence cardiaque et cette quantité injectée. Voici un tableau donnant quelques exemples de la durée d'action de la vagotonine en fonction des quantités d'extrait injectées.

Dose de 1/20^e mgr. de vagotonine V. S. 69 D 2.

NOM	RYTHME avant		30' après		1 HEURE après		1 H. 30 après		2 HEURES après	
	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC
M.	62	48	54	36	54	30	60	48	—	—
G.	68	60	60	40	56	—	64	52	—	—
L.	78	75	—	—	72	60	74	70	78	75
H.	81	78	72	60	76	—	—	—	78	78
C.	72	60	66	46	64	50	—	—	—	—

Retour à la normale après 75'.

Dose de 1/10^e mgr. de vagotonine V. S. 69 D 2.

NOM	RYTHME avant		30' après		1 HEURE après		1 H. 30 après		2 H après		2 H. 30 après		3 H. après	
	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC
M.	64	50	58	—	56	30	58	38	62	50	—	—	—	—
G.	64	30	58	—	52	10	—	—	52	—	60	—	62	36
L.	87	95	84	80	75	—	75	68	78	72	86	—	—	—
H.	78	78	69	60	72	60	—	—	72	64	76	—	—	—
C.	72	58	56	30	60	40	—	—	—	—	60	50	64	54
G.	70	48	64	50	60	40	66	48	68	—	—	—	—	—

Dose de 1/5^e mgr.-kg. de vagotonine V. S. 69 D 2.

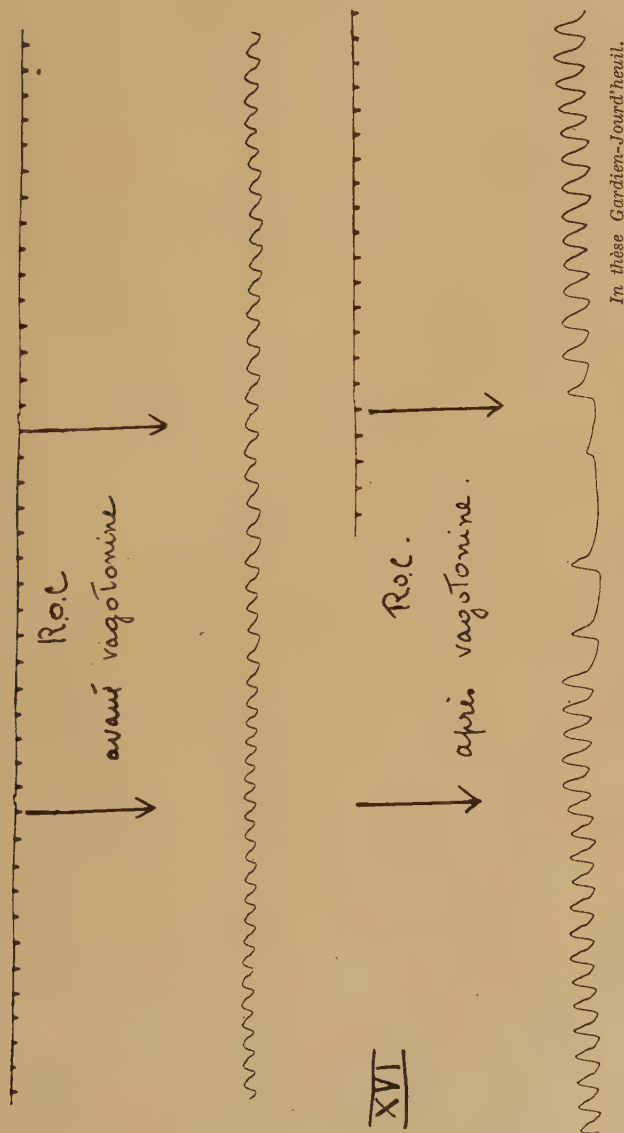
NOM	RYTHME avant		30' après		1 h. après		1 h. 30 après		2 h. après		2 h. 30 après		3 h. après		3 h. 30 après	
	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC
M.	60	42	54	24	—	—	56	30	—	—	60	42	—	—	—	—
G.	60	42	54	35	54	7	—	—	52	—	52	—	56	26	60	42
L.	74	80	72	—	64	50	—	—	68	52	—	—	—	—	72	—
H.	78	78	72	60	72	60	—	—	70	48	—	—	76	—	78	—
G.	72	76	66	40	—	—	60	36	62	38	66	46	—	—	70	—

Dose de 2/5^e mgr. de vagotonine V. S. 69 D 2.

NOM	RYTHME avant		30' après		1 HEURE après		1 h. 30 après		2 HEURES après	
	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC
M.	60	48	56	—	52	30	54	—	52	30
G.	60	48	54	—	54	40	52	7	54	—
L.	82	80	80	—	80	60	80	—	—	—
H.	70	66	78	—	55	—	60	50	—	—
G.	74	60	—	—	62	40	62	—	—	—
C.	72	65	66	60	60	50	60	52	—	—

NOM	2 h. 30 après		3 HEURES après		3 h. 30 après		4 HEURES après		4 h. 30 après	
	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC	R	ROC
M.	—	—	54	30	—	—	58	48	—	—
G.	54	—	58	22	—	—	60	—	—	—
L.	78	60	—	—	—	—	80	76	—	—
H.	56	40	54	—	52	—	54	40	66	—
G.	60	30	64	42	—	—	70	60	—	—
C.	63	50	—	—	66	—	68	—	—	—

(Le deuxième chiffre correspond au rythme cardiaque par minute, 10" après la compression des globes oculaires.)



TRACÉ V

M. X... — Rythme cardiaque et R. O. C. avant injection de vagotone.
Après vagotone, ralentissement très net du rythme cardiaque et augmentation considérable du R. O. C.
Exemple de ralentissement cardiaque et d'augmentation du réflexe oculo-cardiaque chez l'homme.

In thèse Gardien-Jourd'heuil.

Il résulte de l'examen de ces tableaux :

Avec $1/20$ de mgr. la durée d'action est d'environ 1 h. à 75 minutes;

Avec $1/10$ de mgr. la durée d'action est d'environ 2 h. à 2 h. 30;

Avec $1/5$ de mgr. la durée d'action est d'environ 2 h. 30 à 3 h.;

Avec $2/5$ de mgr. la durée d'action est d'environ 3 h. 30 à 4 h.

Étudiant, enfin, les doses limites actives, M^{me} A.-M. HOUILLON a constaté que le seuil de la dose d'extrait vagotonisant à injecter par kilo, pour obtenir un ralentissement du rythme cardiaque, était, approximativement, le même chez tous les sujets normaux.

* * *

L'administration de vagotonine est donc suivie, très régulièrement, chez l'homme, le chien et le lapin, d'un ralentissement net du rythme cardiaque.

Par contre, ainsi que l'ont signalé L. MERKLEN, R. GRANDPIERRE et M. VIDACOVITCH, avec des insulines parfaitement débarrassées de vagotonine, on observe une accélération nette du rythme cardiaque, quelles que soient les doses d'insuline employées, comme le montrent les exemples du tableau suivant :

POIDS des animaux	DOSE d'insuline par kg.	RYTHME avant injection	RYTHME 15' après	RYTHME 2 heures après	RYTHME 4 heures après
20 kg	1 unité	150	186	174	—
25 kg	1 unité	96	162	126	—
29,2 kg	3 unités	192	218	—	218
32 kg.	1 unité	192	—	146	252

Notons, toutefois, qu'avec des insulines non exemptes de vagotonine, on observe une phase d'accélération précédée d'une phase de ralentissement si la dose d'insuline est faible et suivie d'un ralentissement du rythme si la dose d'insuline est forte.

Insulines vagotonisantes.

POIDS du chien	DOSE d'insuline (en unité, par kg.)	RYTHME avant injection	RYTHME 15' après	RYTHME 1 heure après	RYTHME 2 heures après
7 kg.	1/4	180	150	160	180
9 kg.	1/4	144	—	96	150
20 kg.	5	180	216	216	172
12 kg.	1/4	192	—	180	—
9,2 kg.	1/4	228	180	—	—
19,1 kg.	1/10	144	—	144	160
19 kg.	1/10	144	138	216	—
17 kg.	1/10	80	—	120	96

Ces observations expliquent le caractère contradictoire des résultats signalés par les auteurs, concernant l'action de l'insuline sur le tonus vagal et en particulier sur le rythme cardiaque, certains d'entre eux ayant, sans aucun doute, utilisé des extraits pancréatiques contenant à la fois de l'insuline et de la vagotonine.

CHAPITRE II

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'action de la vagotonine sur la pression artérielle a déjà fait l'objet de nombreuses recherches et de nombreuses publications, tant cliniques qu'expérimentales.

L'administration de cette hormone est généralement suivie d'un abaissement lent, progressif et d'assez longue durée de la pression artérielle. L'intensité de la chute varie suivant les sujets : elle semble plus marquée chez les sujets hypertendus que chez les sujets présentant une pression artérielle normale.

Il a été signalé, dans quelques cas, de légères élévations de pression, mais le fait nous semble exceptionnel et on ne l'observe généralement, avec des vagotonines bien purifiées, et non altérées, que chez les animaux ou les sujets à tension peu élevée.

Une étude détaillée de l'action de la vagotonine sur la pression artérielle a déjà été publiée par SANTENOISE, MERKLEN, PORC'HER et VIDACOVITCH (1) et a fait l'objet de la thèse de E. MORELLE (2).

(1) D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et pression artérielle*. (C. R. Soc. Biol., 19 avril 1932, t. CX, p. 84.)

D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et régulation de la pression artérielle*. (Ass. de Physiologistes, Lille, 11-14 mai 1932.)

D. SANTENOISE, C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et régulation de la pression artérielle*. (C. R. Ac. Méd., 1932.)

D. SANTENOISE, C. FRANCK, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et régulation de la pression artérielle*. (Rev. Fr. End., t. X, n° 6, décembre 1932.)

(2) MORELLE : *Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine*. Thèse, Nancy, 1932.

Depuis cette époque, nous avons pu confirmer, en tous points, les résultats rapportés par ces auteurs.

Chez l'homme, l'action de la vagotonine sur la pression a été étudiée par divers auteurs et a fait l'objet de plusieurs publications.

Nous n'insisterons pas sur toutes ces recherches, l'interprétation des variations de pression en clinique et en pathologie étant particulièrement complexe.

Les recherches expérimentales, qui ont permis une étude précise de l'action de la vagotonine sur la pression artérielle, ont été effectuées chez le chien anesthésié au chloralose ou au pernocton (en injection sous-cutanée) et chez le lapin normal ou anesthésié à l'uréthane ou au chloralose.

Que ce soit chez le chien ou chez le lapin, les effets de la vagotonine sur la pression artérielle présentent les mêmes caractères.

I. — L'administration de vagotonine, bien purifiée, même à dose très élevée (par exemple 50 cgr./kg.) et en injection intraveineuse poussée rapidement, n'est jamais suivie d'une chute immédiate de la pression artérielle, comme l'est l'administration, par la même voie et dans les mêmes conditions, de la choline, de l'acétylcholine, de l'histamine, de la peptone, de la Padutine de FREY et KRAUT et de l'Angioxyl de GLEY et KISTHINIOS.

6 mai 1932. — N° 1074.

Chien ♂ de 20 kg. (à jeun depuis 24 heures).

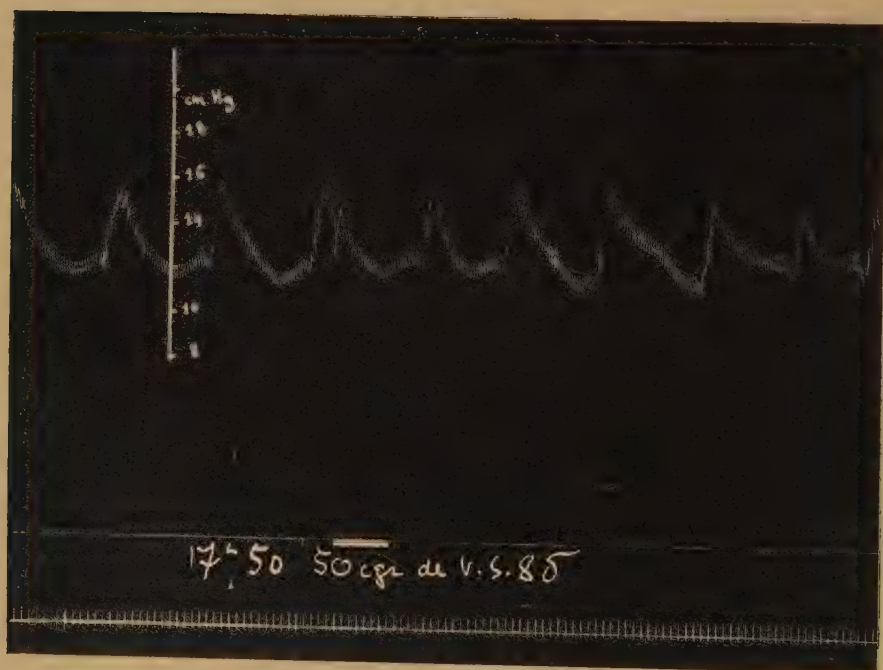
14 h. 50. Anesthésie au chloralose (12 cgr./kg.).

Préparation des sinus carotidiens.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 25. R. O. C. : 30/13.

- 17 h. 35. R. O. C. : 32/11.
Excitation du sinus carotidien droit : effet net.
E. B. : 8 — 35".
- 17 h. 50. Injection intraveineuse de 50 cgr. de vagotonine
V. S. 8 ♂ = pas de chute brusque de la pression.
- 18 h. R. O. C. : rythme avant : 34; arrêt cardiaque de
11".
- 18 h. 10. R. O. C. : rythme avant : 30; arrêt cardiaque de
19" (donc très augmenté).
- 18 h. 15. Excitation du sinus carotidien droit : effet cardio-
modérateur considérablement augmenté (arrêt
cardiaque de 29").
E. B. : 8 — 35".



TRACÉ VI

In thèse Morelle.

6 mai 1932. — N° 1074.

Chien ♂ de 20 kg.

Injection intraveineuse de 50 cgr. (soit 2,5 cgr./kg.) de vagotonine V. S. 8 ♂:
pas de chute immédiate de la pression.

18 mars 1935. — N° 1756.

Chien ♀ de 8,500 kg.

14 h. 25. Anesthésie au chloralose (85 cc. de solution à 8 %).
Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression carotidienne gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 25. R. O. C. : 27/14.

15 h. 40. Pression artérielle : 19,6/16,6 cm. Hg.

15 h. 50. Injection intraveineuse de 10 cgr./kg. de Vagotonine V. S. 100 : 2 : pas de chute brusque de la pression; augmentation nette de l'amplitude et de la fréquence des mouvements respiratoires.

16 h. 10' après l'injection de Vagotonine : pression :
19/16,8 cm. Hg.

16 h. 20. 30' après l'injection de Vagotonine : pression :
18,4/16,4 cm. Hg.

16 h. 35. 45' après l'injection de Vagotonine : pression :
18/16 cm. Hg.

R. O. C. : 30/8, avec arrêt cardiaque de 3".

17 h. 10. 2 h. 20' après l'injection : pression : 15/12 cm. Hg.

18 h. 20. R. O. C. rythme avant : 23.
Arrêt cardiaque de 12".

18 h. 30. 2 h. 40' après l'injection : pression : 14/9,4 cm. Hg.

25 avril 1932. — N° 1066.

Lapin ♂ de 1,800 kg. sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un
kymographe de Ludwig.

Canule veineuse dans la veine jugulaire gauche.

A 18 h. 20 : injection dans la veine jugulaire de 1 mg./kg. de
Vagotonine V. S. 8 : pas de chute immédiate de la pression.



TRACÉ VII

18 mars 1935. — N° 4756.

Chien ♀ de 8,500 kg.

Pneumographe de Paul Bert.

Pression carotidienne gauche.

15 h. 50. Injection intraveineuse de 10 mgr./kg. de vagotonine V. S. 100 à 2 ; pas de chute de pression immédiate ; augmentation nette de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires.



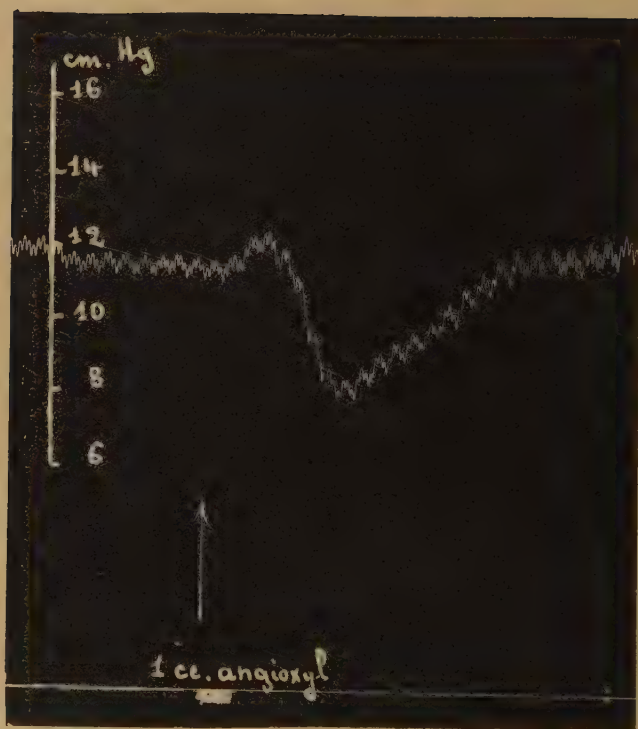
In thèse Morelle.

TRACÉ VIII

25 avril 1932. — N° 1066.

Lapin ♀ de 1,800 kg.; sans anesthésie.

Injection dans la veine jugulaire de 1 mg./kg. de vagotonine:
pas de chute brusque de la pression artérielle.



TRACÉ IX

16 mars 1932. — N° 1026.

Lapin de ♀ 2,500 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne.

Injection intraveineuse (veine marginale de l'oreille) de 1 cc. d'angioxyl :
chute brusque de la pression artérielle.



TARCE X

2 juin 1932. — N° 1100.

Chien ♀ de 15 kg.

Inscription de la pression carotidienne gauche.
Injection intraveineuse de 3 cc. de Kallierine : chute brusque de la pression artérielle.

II. — Au bout d'un temps variable suivant les animaux et suivant la dose de vagotonine injectée, commençant généralement une dizaine de minutes après l'administration de l'hormone, se produit une chute lente et progressive de la pression artérielle, coïncidant, d'ailleurs, avec une vaso-dilatation généralisée d'origine surtout centrale (ce qui la distingue de la vaso-dilatation produite par l'acétylcholine, la Padutine ou l'Angioxyl, qui agissent par des mécanismes essentiellement périphériques).

III. — La chute de pression paraît s'accroître 45 minutes à 1 heure après l'administration de l'hormone; cette phase d'hypotension paraît en relation avec d'importantes modifications physico-chimiques du milieu humoral; ces modifications, régulièrement déclenchées par l'administration de vagotonine, font à l'heure actuelle l'objet d'une étude minutieuse, effectuée avec de la vagotonine parfaitement purifiée, dont une partie seulement a déjà été publiée (1).

(1) D. SANTENOISE, E. STANKOFF et M. VIDACOVITCH : *Action de la vagotonine sur l'équilibre acide-base du sang chez l'animal normal*. (C. R. Soc. Biol., 26 février 1934, t. CXV, p. 735.)

4 juin 1932. — N° 1103.

Chien ♂ de 18 kg.

14 h. 5 . Anesthésie au chloralose (1 gr. 80); s'endort difficilement.

14 h. 30 . Chloralose 0 gr. 60; sommeil calme après cette injection.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 45. R. O. C. : 27/18.

15 h. 30. Pression : 12 cm Hg.

Injection intraveineuse de 5 cgr.-kg. de vagotonine V. S. 31 s 2, fr. B. (soit 90 cgr. en tout).

15 h. 35. Pression : 9 cm. Hg.

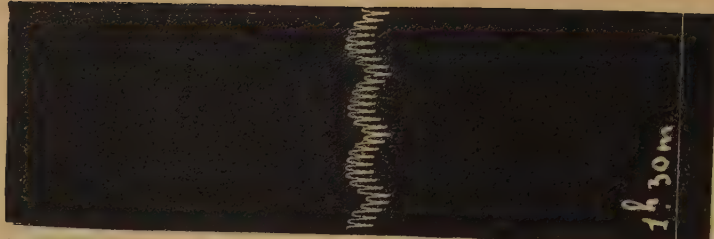
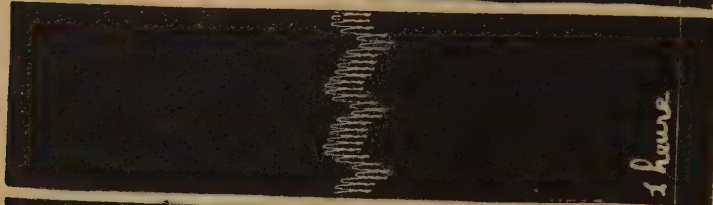
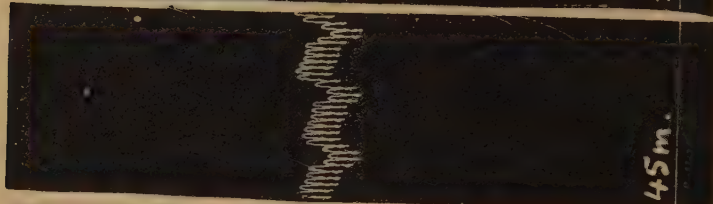
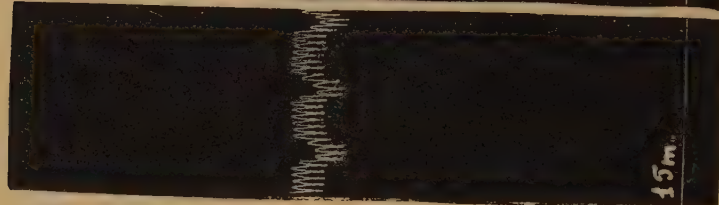
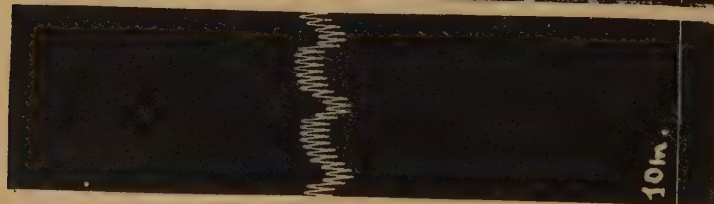
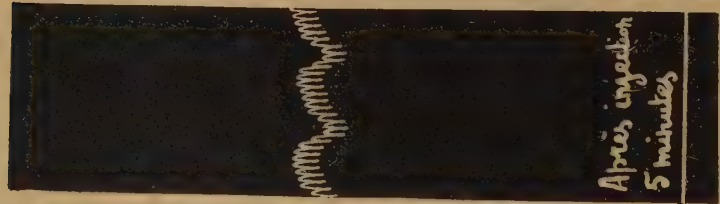
15 h. 40. Pression : 9 cm. Hg.

15 h. 45. Pression : 9 cm. Hg.

16 h. 30. Pression : 8,5 cm. Hg.

16 h. 45. Pression : 8 cm. Hg.

17 h. Pression : 7,5 cm. Hg.



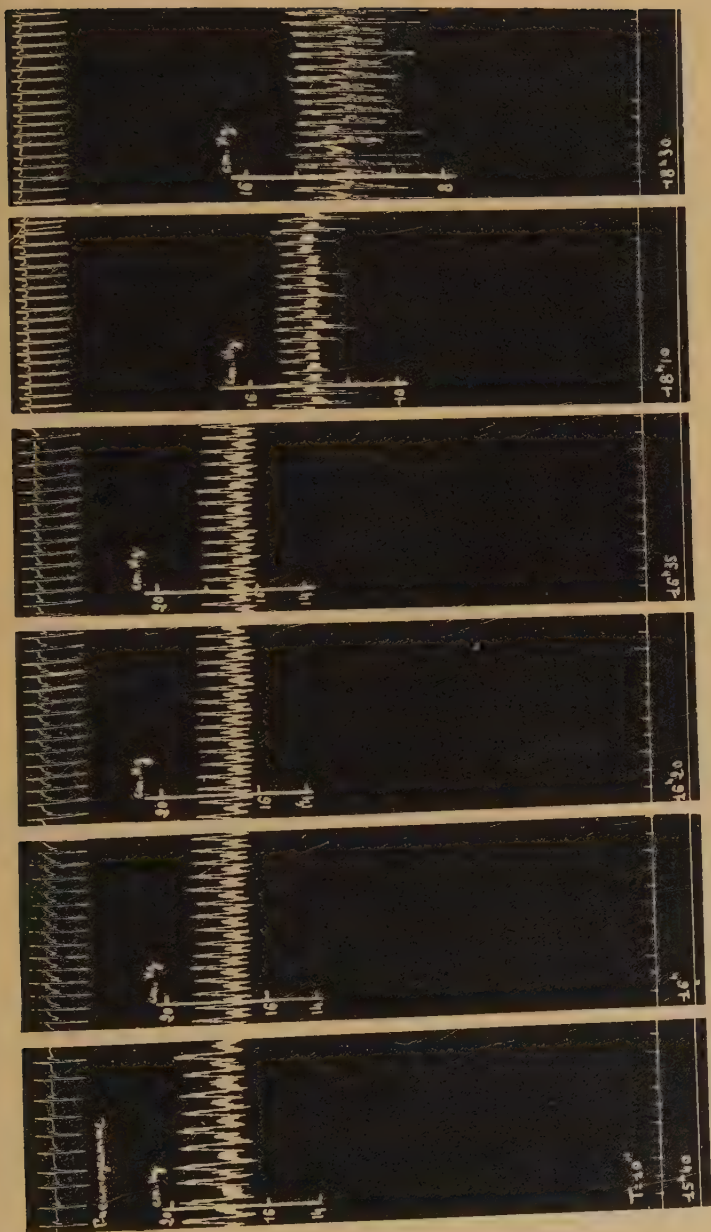
In thèse Morelle.

TRACÉ XI

4 juin 1932. — N° 4103.

Chien ♂ de 18 kg.

L'injection de vagotonine est suivie d'une chute de pression lente et progressive.



TRACÉ XII

18 mars 1935. — N° 1756.

Chien ♀ de 8,500 kg.

15 h. 40
avant injection
de vagotonine.

16 h. 20
30' après
injection.

16 h. 35
45' après

16 h. 40
2 h. 40'
après

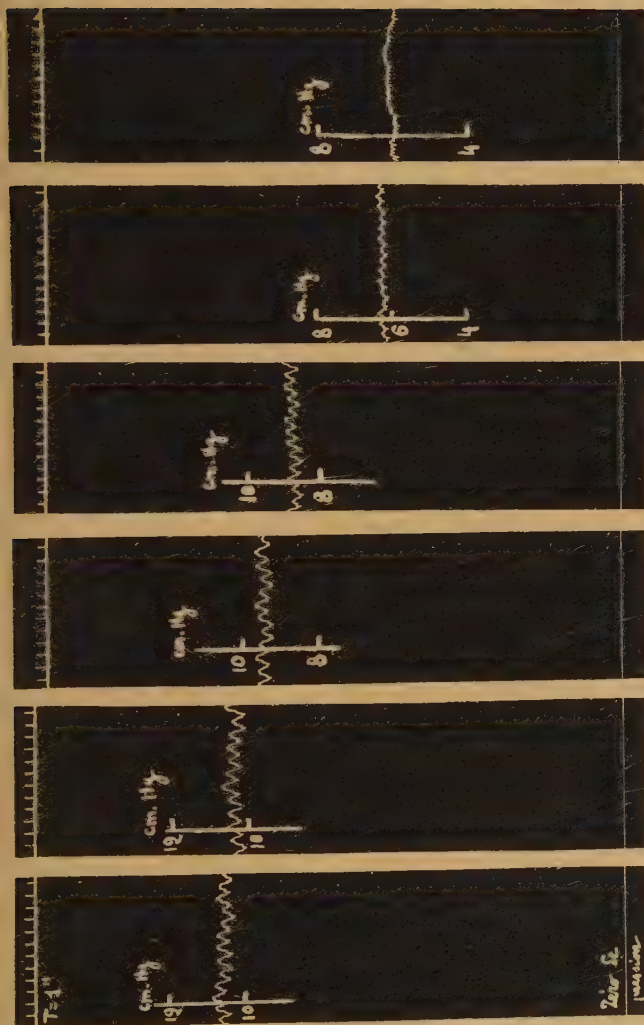
18 h. 30
2 h. 40'
après

23 juillet 1932. — N° 1155.

Lapin ♂ de 2,200 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig.

- 15 h. 30. Pression artérielle : 10,8 cm. Hg.
R. O. C. : 50/28.
- 15 h. 51. Injection sous-cutanée de 1/10 mgr./kg. de vagotonine V. S. 36 s 2.
- 16 h. 10' après l'injection de vagotonine : pression :
10,2 cm. Hg.
- 16 h. 15. 25' après l'injection de vagotonine : pression :
10,2 cm. Hg.
- 16 h. 30. 40' après l'injection de vagotonine : pression :
8,8 cm. Hg.
- 16 h. 55. 1 h. 5' après l'injection de vagotonine : pression :
6,4 cm. Hg.
- 18 h. 2 h. 10' après l'injection de vagotonine : pression :
6 cm. Hg.
R. O. C. : 48/22.



TRACÉ XIII

23 juillet 1932. — N° 1155.

Lapin ♂ de 2,200 kg.; sans anesthésie.

15 h. 50. Pression carotidienne avant injection de vagotonine.

15 h. 51. Injection sous-cutanée de 4/10 mg./kg. de vagotonine.

16 h. 45. Pression 40' après l'injection.

16 h. 45. Pression 25' après l'injection.

16 h. 30. Pression 40' après l'injection.

16 h. 55. Pression 4 h. 5' après l'injection.

18 h. Pression 2 h. 10' après l'injection.

IV. — La durée de l'hypotension paraît dépendre, d'une part des doses employées et d'autre part de l'animal en expérience.

Notons cependant, que chez les animaux convenablement anesthésiés, ou mieux, maintenus en anesthésie entretenue, on n'observe jamais d'hypertension réactionnelle, à l'encontre de ce qui se produit très fréquemment à la suite d'administration d'acétylcholine et surtout d'Angioxyl ou de Padutine, substances dont l'administration provoque régulièrement des décharges d'adrénaline (1) (nous verrons, par contre, dans un chapitre suivant que l'administration de vagotonine rend, au bout d'un moment, l'administration d'adrénaline beaucoup moins efficace).

L'examen des exemples suivants apporte la preuve de la netteté de l'action de la vagotonine sur la pression artérielle :

(1) H. HERMANN, L. MERKLEN, D. SANTENOISE et M. VIDACOVITCH - *Étude oncographique comparée de l'action de la vagotonine et de diverses substances d'origine pancréatique.* (C. R. Soc. Biol., 14 mars 1933, t. CXII, p. 1358.:

DATE de l'expérience	N°	SEXE et poids de l'animal	SUBSTANCE	DOSE	PRESSION avant	PRESSIONS APRÈS					
						1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.	3 h.	4 h.
4/11/33 . . .	1457	♂ 17	S. 71	3 mgr./kg.	22,4 19,4	—	—	19,6 16,6	—	—	—
12/12/33 . .	1502	♂ 27	S. 79	1 mgr./kg.	23,6 19	22,4 18,2	20 17	—	—	19,6 16,2	—
14/12/33 . .	1504	♂ 22,400	S. 79	5 mgr./kg.	22,6 18	21,8 19	21,2 18,4	—	—	—	19,6 17,2
19/12/33 . .	1505	♀ 21	S. 79	5 mgr./kg.	23,6 19	—	22 17,2	—	22 17,4	—	18,8 15,8
11/1/34 . . .	1510	♂ 28,800	S. 79	5 mgr./kg.	21,6 17,6	20 17,2	19,6 18,2	—	20,6 16,4	—	20,6 15,6
8/6/34 . . .	1591	♂ 19	V.S.69 N.	2 mgr./kg.	21 16,4	20 17	19,6 17	—	19 16	19,2 15,4	—
6/12/34 . . .	1682	♂ 18,300	S. 85	5 mgr./kg.	22,4 19	—	19,6 16,4	—	20,2 17,6	—	—
12/12/34 . .	1692	♂ 21,300	S. 85	1 mgr./kg.	21,2 18,2	19 17,2	—	—	20 17	—	20 16,2
29/1/35 . . .	1721	♂ 10,900	S. 90	5 mgr./kg.	19,4 16,8	19,2 18,2	19,2 17,2	—	18,8 17,8	—	—
5/2/35 . . .	1732	♂ 24	S. 87	10 cgr.	21,2 18	20 17,6	19 16,6	—	—	19 17	—
12/3/35 . . .	1753	♂ 14	V.S. 6982 au ferro- cyanure	5 cgr./kg.	21,6 17	19,4 16,4	—	20 17	19,2 15,4	15,8 13,6	—

DATE de l'expérience	N°	SEXE et poids de l'animal	SUBSTANCE	DOSE	PRES- SION avant	PRESSION APRÈS							
						1/4 h.	1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.	2 h. 1/2	3 h.	4 h.
4/6/32 . . .	1103	♂ 18	V. S. 31	5 cgr./kg.	13 11,4	10,4 8,8	10,2 8,4	9,4 7,4	8,8 7,6	—	—	11,8 8,2	—
22/2/33 . . .	1337	♀ 23	V. S. 56 δ 21	1 cgr./kg.	17,8 13,8	—	—	13 11	—	—	—	—	—
10/2/33 . . .	1347	♀ 15	V. S. 56 δ 21	1 mgr./kg	15,6 11,2	15,4 11,4	15 11,4	15,4 11,8	15,4 10,2	15 10,6	—	—	—
5/3/33 . . .	1350	♂ 10,200	V. S. 56 δ 25	5 mgr./kg	12,8 11	13,2 11,4	12,8 11,4	12,2 10	—	—	—	—	—
13/6/33 . . .	1385	♀ 9	S. 56 B.	1 cgr.-kg.	19,4 11,4	—	20 11,2	—	—	18,6 14	15,2 12,6	15 12,4	—
24/6/33 . . .	1390	♂ 24,500	S. 56 B	1 cgr./kg.	16,5 14,2	—	15,4 14	14,4 13	—	13,2 12	—	14 12,4	13,8 12
1/7/33 . . .	1393	♀ 17	S. 60 B	1 cgr./kg.	17 15,4	—	15,4 14	17,8 14,6	—	16,6 14,8	—	—	—
29/8/33 . . .	1424	♀ 22	V. S. 56 δ 21 en ampoules	1/4 m./kg.	19 12	16,4 12	16 13	17 13,4	—	19,8 12	—	—	—
9/1/34 . . .	1509	♂ 22,500	S. 79	5 mgr./kg	19,6 17	—	19 17	17,6 16	—	18 16,2	—	—	—
27/4/34 . . .	1560	♂ 11	V. S. 69-N 7	5 mgr.-kg	18,6 15	—	17,8 15	17,6 15,2	17,6 15,2	17 13,8	—	16,2 13,8	—

VAGOTONINE

DATE de l'expérience	N°	SEXE et poids de l'animal	SUBSTANCE	DOSE	PRES- SION avant	PRESSION APRÈS							
						1/4 h.	1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.	2 h. 1/2	3 h.	4 h.
3/5/34 . . .	1569	♂ 13,600	V.S.69δ2-N7	1/10 m/kg	16,2 12,8	—	15 12,6	14 12,2	—	14,2 12,4	—	—	—
11/5/34 . . .	1581	♂ 18	V.S.69δ2-N6	5 mgr./kg	18,6 16,2	—	—	—	—	17 15,8	—	—	—
14/5/34 . . .	1583	♂ 20,500	V.S.69δ2-N6	5 mgr./kg	20,2 16,2	—	18,6 16,6	17,4 15,6	—	—	—	—	18,6 17,2
19/12/34 . .	1698	♀ 22,200	S. 88	5 mgr./kg	19,4 15,6	—	18,2 15,4	18,2 15	—	18 14	—	—	—
29/1/35 . . .	1722	♀ 10,200	S. 90	5 mgr/kg.	20 18	—	18,2 17,4	17,6 16	—	17,8 16,2	—	—	—
30/1/35 . . .	1746	♂ 27,400	V.S.96δ2 au ferrocya- nure.	5 mgr./kg	21,2 13,6	—	17,2 14	15,4 13,4	—	15 12,6	—	—	18,4 14,2
18/3/35 . . .	1756	♀ 8,500	V.S.100 δ2	10 cg./kg.	19,6 16,8	—	19 16,4	16,4 14,4	—	15 12,6	—	15,2 12,4	—
21/3/35 . . .	1758	♂ 10,300	V.F.1	1 mgr./kg	20,8 13,6	—	20,2 13,6	20 13,4	—	19 12	—	—	—
22/3/35 . . .	1759	♂ 14,100	V.F.1	5 mgr./kg	18 15,4	—	16,6 15,6	—	—	16,6 15,8	—	—	—

L'action hypotensive est particulièrement nette avec une vagotonine parfaitement purifiée, totalement débarrassée d'insuline et d'impuretés :

N°	SEXE et poids de l'animal	SUB- TANCE	DOSE	PRESSION AVANT	PRESSION APRÈS			
					1/4 h.	1/2 h.	1 h.	2 h.
1758	♂ 10,300	V. F. 1	1 mg/kg	20,6	20	—	19,4	18,4
				14,4	14	—	14	13
1759	♂ 14,100	V. F. 1	5 mg/kg	18	17,4	—	17	16,8
				15,8	16	—	16	15,8
1761	♀ 6,600	V. F. 1	5 mg/kg	12,2	12	—	11,2	—
				10,6	10,4	—	10	—
1769	♀ 12,900	V. F. 1	5 mg/kg	18,2	15,6	—	—	—
				17	13,8	—	—	—
1772	♂ 14,600	V. F. 1	5 mg/kg	22,6	—	19	—	18,2
				13,4	—	15,8	—	16

Voici, d'autre part, des exemples de chute de pression artérielle, chez le lapin, après injection de vagotonine :

TABLEAU

DATE de l'expérience	N°	SEXE et poids de l'animal	SUBSTANCE	DOSE	PRESSION avant	PRESSION APRÈS					
						1/4 h.	1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h	2 h. 1/2
15/4/32 . . .	1051	♀ 3,650	V.S. 25 B	1/20 mg/kg	8	—	8	7	—	7,4	—
5/7/32 . . .	1141	♀ 2,200	S.D. 8 B	1/10 mg/kg	9,4	9,4	9	8,6	—	8,6	—
20/7/32 . . .	1151	♀ 2,300	V.S. 36 δ2	1/20 mg/kg	10,4	10,4	—	7,4	7,6	—	—
23/7/32 . . .	1155	♂ 2,200	V.S. 36 δ2	1/10 mg/kg	10,4	10,2	9,4	7,2	—	—	—
6/7/32 . . .	1169	♀ 2,750	Z.D. 3 B	1/10 mg/kg	10	—	10	9,2	9,4	9,2	8,6
17/9/32 . . .	1207	♂ 2,200	Z.D. 11 B	1/10 mg/kg	9	—	8,6	—	8,2	—	—
8/10/32 . . .	1230	♀ 2,600	V.S. 40 δ2	1/50 mg/kg	10,4	—	8,4	9	9,2	—	—
10/10/32 . . .	1236	♀ 1,500	V.S. 41 δ2	1/20 mg/kg	10	9,4	—	9	7,2	—	—
12/10/32 . . .	1241	♀ 2,300	V.S. 41 δ2	1/20 mg/kg	8,2	—	8	7,4	7,4	—	—
13/10/32 . . .	1243	♀ 1,600	V.S. 42 δ2	1/20 mg/kg	8	7,4	—	6	—	—	—
13/10/32 . . .	1244	♂ 2,100	Z.D. 13 B	1/20 mg/kg	8	—	6,8	6,8	—	7	—
18/10/32 . . .	1253	♀ 1,700	V.S. 40 δ2	1/20 mg/kg	7	—	6	—	6	6	—
18/10/32 . . .	1254	♂ 2,200	V.S. 40 δ2	1/20 mg/kg	8,5	—	8,2	7,6	8	8	—
20/10/32 . . .	1256	♂ 2,300	V.S. 41 δ2	1/20 mg/kg	10	—	8,5	9	—	8,4	—

DATE de l'expérience	N°	SEXE et poids de l'animal	SUBSTANCE	DOSE	PRESSION avant	PRESSION APRÈS					
						1/4 h.	1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.	2 h. 1/2
20/10/32 . .	1257	♂ 3,100	V.S. 41 ♂2	1/20 mg/kg	12,5	—	9	7	—	8,5	—
19/10/32 . .	1257 b.	♀ 2,400	S. 27	1/10 mg/kg	9	—	8,4	8	—	7,6	—
21/10/32 . .	1258	♀ 2,050	V.S. 42 ♂2	1/20 mg/kg	8,2	—	7,8	7,6	—	7	—
21/10/32 . .	1259	♂ 2	V.S. 42 ♂2	1/10 mg/kg	10,2	—	8	9	—	8,8	—
26/10/32 . .	1264	♀ 2,450	V.S. 42 ♂2	1/20 mg/kg	10	—	9,6	9,6	9,6	—	—
27/10/32 . .	1266	♂ 1,900	Z.D. 13 B	1/10 mg/kg	10	—	9	9,2	—	9,4	9,6
27/10/32 . .	1267	♀ 3	Z.D. 13 B	1/10 mg/kg	10,4	—	9,6	10	—	—	10
29/10/32 . .	1270	♂ 2,050	Z.D. 14 B	1/20 mg/kg	10,2	9,2	8,8	—	—	6,8	—
24/11/32 . .	1283	♂ 1,800	Z.D. 14 B	1/10 mg/kg	10	—	10	9,8	—	8	—
14/11/32 . .	1284	♂ 1,950	Z.D. 14 B	1/10 mg/kg	10,4	—	9,4	8,4	—	8,6	—
16/11/32 . .	1285	♀ 2,250	Z.D. 14 B	1/10 mg/kg	11,6	—	9	8,6	—	8,6	—
17/11/32 . .	1288	♂ 1,700	V.S. 46 ♂2	1/20 mg/kg	10,4	—	—	8,4	—	8	—
19/11/32 . .	1291	♀ 2,200	V.S. 46 ♂2	1/20 mg/kg	11,4	—	9,4	—	9,4	9,2	—
26/11/32 . .	1297	♀ 1,900	V.S. 45 ♂2	1/20 mg/kg	8	—	7,2	7,4	7,8	7,2	—

Chez l'homme, enfin, de nombreuses recherches cliniques ont déjà été effectuées.

Voici un tableau de tensions artérielles, avant et après vagotonine, que publièrent ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL (1).

(1) ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL : *Effets de la vagotonine dans l'hypertension artérielle*. (*Presse Médicale*, 1^{er} mars 1933, n° 17, p. 329.)

AVANT injection de 20 mgr.	5 MINUTES	10 MINUTES	1/4 D'HEURE	1/2 HEURE
26/15	—	—	—	—
Ind. 4.	—	—	—	—
24/12	—	—	—	—
Ind. 2.	—	—	—	—
29/10	—	—	28/9	26/9
Ind. 4.	—	—	Ind. 3	Ind. 3
29/9.	—	—	Inch.	Inch.
Ind. 3.	—	—	—	—
20/11	—	—	18/10	17/10
Ind. 3.	—	—	Ind. 3	Ind. 2
24/11	—	—	Inch.	Inch.
Ind. 4.	—	—	—	—
27/9.	—	—	22/9	23/9
Ind. 4.	—	—	Ind. 4	Ind. 4
26/10	—	—	26/9	26/8
Ind. 2.	—	—	Ind. 2	Ind. 2
30/12	—	—	Inch.	Inch.
Ind. 2.	—	—	—	—
21/9.	—	—	Inch.	Inch.
Ind. 4.	—	—	—	—
22/8.	20/7	20/7	20/7	20/7
Ind. 3.	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2
23/11	Inch.	Inch.	Inch.	Inch.
18/8.	—	—	—	—
18/10	—	—	—	—
20/13	21/13	20/12	20/12	18/10
26/12	Id.	Id.	Id.	Id.
Ind. 2.	—	—	—	—
20/9.	Id.	Id.	Id.	Id.
Ind. 3.	—	—	—	—

1 HEURE	2 HEURES	6 HEURES	12 HEURES	24 HEURES	48 HEURES
—	25/12	22/10	21/10	23/13	26/14
—	Ind. 3	Ind. 2	Ind. 5	Ind. 5	Ind. 4
23/12	20/11	18/12	20/12	24/13	24/12
Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2
22/9	20/8	21/8	24/10	26/11	28/10
Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3
Inch.	16/7	14/7	19/9	19/9	19/9
—	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3
17/10	16/10	18/10	20/10	20/10	21/11
Ind. 2	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3
Inch.	20/9	20/8	21/10	23/10	24/10
—	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3
22/8	20/7	24/8	25/9	26/10	26/10
Ind. 4	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 2	Ind. 4	Ind. 3
24/7	23/7	24/8	26/10	26/9	26/9
Ind. 2	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2
26/10	24/10	24/10	24/10	28/12	26/12
Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3
20/9	19/9	18/9	17/8	20/9	20/9
Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 3	Ind. 3
18/7	17/8	18/7	19/8	20/8	20/8
Ind. 2	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2
Inch.	20/9	20/9	21/10	21/10	21/10
—	16/7	18/7	18/8	18/8	Id.
—	15/8	15/8	15/8	18/8	Id.
17/10	16/8	18/10	20/12	21/13	Id.
Id.	24/10	22/10	20/9	22/10	24/10
—	Ind. 2	Ind. 1	Ind. 1	Ind. 3	Ind. 3
Id.	Id.	18/9	14/7	14/7	17/9
—	—	Ind. 2	Ind. 8.	Ind. 2	Ind. 2

AVANT injection de 20 mgr.	5 MINUTES	10 MINUTES	1/4 D'HEURE	1/2 HEURE
19/8.	Id.	Id.	18/7	16/7
Ind. 2.	—	—	Ind. 2	Ind. 1
22/11	Id.	Id.	Id.	Id.
Ind. 3.	—	—	—	—
19/9.	Id.	Id.	Id.	15/6
Ind. 2.	—	—	—	Ind. 2.
21/10	Id.	Id.	Id.	Id.
Ind. 3.	—	—	—	—
23/12	Id.	Id.	Id.	Id.
25/9.	Id.	Id.	20/10	18/9
Ind. 4.	—	—	Ind. 2	Ind. 1
22/10	Id.	20/9	18/9	16/9
Ind. 2.	—	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2
20/8.	Id.	Id.	Id.	Id.
19/9.	Id.	Id.	14/8	15/8
18/8.	Id.	Id.	Id.	Id.
17/10	Id.	Id.	Id.	Id.
30/12	28/10	26/10	26/10	22/12
32/15	Id.	Id.	Id.	Id.
21/9.	Id.	Id.	Id.	Id.
26/14	Id.	Id.	Id.	Id.
24/10	Id.	Id.	20/10	19/8
25/12	Id.	Id.	Id.	Id.
27/14	Id.	Id.	25/12	25/12
30/12	Id.	Id.	Id.	Id.
32/10	Id.	Id.	29/10	29/10
27/19	Id.	Id.	Id.	Id.
18/8.	Id.	Id.	Id.	Id.
16/10	Id.	Id.	Id.	Id.
17/12	Id.	Id.	Id.	Id.

1 HEURE	2 HEURES	6 HEURES	12 HEURES	24 HEURES	48 HEURES
17/8	15/7	15/7	15/7	17/8	18/8
Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 1
20/9	20/8	20/8	22/11	22/11	21/11
Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2
15/8	17/80	19/8	Id.	Id.	Id.
Ind. 1	Ind. 1	Ind. 2	—	—	—
17/9	17/9	17/9	19/10	Id.	Id.
Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	Ind. 2	—	—
Id.	Id.	20/9	18/7	22/10	24/12
29/10	23/9	25/10	Id.	Id.	Id.
Ind. 1	Ind. 2	Ind. 4	—	—	—
15/8	17/8	19/10	22/9	Id.	Id.
Ind. 1	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 1	—	—
Id.	Id.	21/9	17/8	16/9	18/7
13/7	18/8	20/9	20/9	—	Id.
Id.	20/10	16/8	15/7	18/9	Id.
Id.	Id.	Id.	16/8	15/7	15/7
22/11	24/10	24/10	24/10	25/10	26/3
Id.	Id.	28/12	28/12	26/10	27
20/8	18/7	18/7	18/9	29/8	19
Id.	26/10	19/9	22/10	22/10	22
18/7	18/7	20/10	21/10	Id.	Id.
Id.	20/10	22/10	23/10	Id.	Id.
25/12	20/10	22/12	24/14	Id.	Id.
Id.	28/10	25/10	27/12	29/12	38/12
29/10	27/9	29/9	30/10	Id.	Id.
Id.	26/14	25/12	26/14	27/16	27/18
Id.	15/7	15/8	15/7	16/9	17/9
Id.	18/9	18/10	15/9	15/8	17/10
Id.	17/10	16/9	18/10	17/12	16/12

M. DESRUELLES, P. LECULIER et Mme P. GARDIEN ont

NOMS	TENSION AR				
	Avant vagotonine	1/2 heure après	1 heure après	1 h. 1/2 après	2 heures après
L...y.	23-11	23-12	20-12	22-11	22-11
H...r.	22-12	19-12	18-11 1/2	18-13	18-10 1/2
C...r.	17-8	14 1/2-9	14-9	14 1/2-7 1/2	14-7
B...t.	16 1/2-9	15-8 1/2	13-8	12-8	11-6
D...d.M	18-9 1/2	17-9 1/2	17-9	16-9 1/2	16-9
J...e.	17-9	18-9 1/2	16-9	15-9	15-8 1/2
P...e.	16 1/2-8	15-8	15-8	14 1/2-8	15-8 1/2
V...n.	19-10	18 1/2-10	18 1/2-9 1/2	17-9	16 1/2-8 1/2
L...d.	24 1/2-11 1/2	24-12 1/2	23-11	24-12	201/2-12 1/2
F...e.	16 1/2-8	14 1/2-7	13 1/2-7	14 1/2-7	13-7 1/2
D...x.	16 1/2-11 1/2	13 1/2-9 1/2	13 1/2-9	14 1/2-9	13 1/2-9 1/2
M...t.	17-9	15 1/2-9	16-9 1/2	16-9	15 1/2-9
D...r.	18-9	16 1/2-9 1/2	16 1/2-9	17-9 1/2	17-9
T...y.	18-8 1/2	17-9 1/2	16-9 1/2	16-9	16 1/2-8 1/2
U...n.	18 1/2-10 1/2	14 1/2-8 1/2	14 1/2-9	15-9	14-8 1/2
M...n.	25-14 1/2	24 1/2-14	25-14	23-13	24-14
B...n.	21-15	21-11	23-10 1/2	21-11	21-12
D...e.	21-11 1/2	19 1/2-11 1/2	18-11	17 1/2-10	20-11 1/2
L...e.	19-11	19-12	18-12	17-12 1/2	16 1/2-11 1/2
B...e.	23-10	19-8 1/2	19-9	18-8	18 1/2-9
F...h.	17-11	15-10	14-10	14-10	14-9 1/2
M...n.	19 1/2-12	19 1/2-12 1/2	18-12	17-11	16 1/2-10
B...d.	17 1/2-7	17-7 1/2	17 1/2-7	15-7	15 1/2-7
V...r.	19-10 1/2	16 1/2-10	17-10 1/2	16 1/2-10	17 1/2-10
R...d.	18-11	17-10	16-9 1/2	14 1/2-9	15-9 1/2
F...r.	20-20	19 1/2-10	19-10	18-9 1/2	18-9 1/2
G...t.	23-10 1/2	22-10	22-10	20 1/2-9 1/2	19-9
B...n.	23 1/2-13	22 1/2-12	23-13	23-12 1/2	22 1/2-12
T...u.	22 1/2-12 1/2	21 1/2-11 1/2	21-11	20 1/2-10 1/2	21-11
F...n.	20-10	17 1/2-9 1/2	18-9 1/2	18-8 1/2	18-9 1/2
L...K	23-12 1/2	23 1/2-11 1/2	23 1/2-13	20-10 1/2	21-10 1/2
G...r.	22-10	18-9	20 1/2-10 1/2	19-9 1/2	19 1/2-11
L...my	17-12	14 1/2-9 1/2	13 1/2-9	13 1/2-9	13 1/2-9
H...n.	21-11 1/2	20-10	18 1/2-11	17-10 1/2	7-10
B...on	18 1/2-8	16 1/2-8	16 1/2-7 1/2	15-8	16-8
M...l.	27-14	22 1/2-11 1/2	20 1/2-7	21-11	20-10 1/2
D...s.	21-12	19-12	20-10 1/2	19-10	21-10 1/2
M...en	17 1/2-12	16-9 1/2	16 1/2-10 1/2	17-10	17-10 1/2
C...n.	20-8 1/2	20-9 1/2	18 1/2-9	18 1/2-8 1/2	20-9

confirmé ces résultats et fournissent les chiffres suivants :

LE PRISE :

3 heures après	4 heures après	24 heures après	48 heures après	3 jours après	7 jours après
0 1/2-10 1/2	18-11	14 1/2-9	19-9	—	17-10 1/2
17 1/2-10	19-11	19 1/2-13	17-11	—	21-14
13-7	13 1/2-8	13 1/2-7	13-6	—	12-5 1/2
14-8	14 1/2-7	14-8	14-9	—	13-8
17-9 1/2	17 1/2-10	17-10	19-9	—	21-11
16-10	15 1/2-8 1/2	17-10	15 1/2-9	—	14-9
14-8	13 1/2-8	13 1/2-7	14 1/2-7 1/2	16-8 1/2	17-8
16 1/2-8	16 1/2-9 1/2	18 1/2-10	21-9 1/2	17-9	19 1/2-8
23-11	22-10 1/2	24-12	23-11	28 1/2-12	24 1/2-11
15-7	13 1/2-6 1/2	14-7	17-7 1/2	17 1/2-8 1/2	17-7 1/2
13 1/2-9	14-9	14-10	16-12	15 1/2-10 1/2	19-12
15-9	15 1/2-9	15-9	16 1/2-9 1/2	19-9 1/2	19-10
15 1/2-8	14-8	17-8	17 1/2-8 1/2	17 1/2-9	14-8
17-9	15-9 1/2	16 1/2-8 1/2	18-9	18-9	19-9
12 1/2-7 1/2	12-7 1/2	14-8	15 1/2-9	19-10	16-9
24-14	24-14	22-13	20 1/2-12	—	23-14
20-11 1/2	20-10	18-11	20-12	—	17 1/2-11
20-11 1/2	21 1/2-12	19 1/2-10 1/2	17-10	18-10	21 1/2-10 1/2
16-11	17-11 1/2	16 1/2-10 1/2	16-10	20-12	22 1/2-12 1/2
19 1/2-8 1/2	19-9	20 1/2-9 1/2	22 1/2-10	—	23-10
13 1/2-9 1/2	13 1/2-10	15-10 1/2	15-9 1/2	13-8	16-10
17 1/2-11 1/2	17 1/2-11	14 1/2-10	17 1/2-11	15 1/2-10	17 1/2-10
15-7	14 1/2-6 1/2	13-6	13 1/2-6 1/2	17 1/2-9	19-9
17 1/2-11	16-11	18 1/2-11	18 1/2-11	20-12	22 1/2-12
13-8 1/2	15-9	13-8 1/2	13-8 1/2	20-11 1/2	23-13
17 1/2-9	17-9	18-9 1/2	18 1/2-9 1/2	20-9 1/2	20-11
18 1/2-9	20-10	22 1/2-10	20-10	25-13	21 1/2-11
21-11	19-12	19-10	21-11	21-12 1/2	19 1/2-12 1/2
20 1/2-10 1/2	19 1/2-10 1/2	19-11	17 1/2-8 1/2	15-9	22 1/2-11 1/2
18-10	18-9 1/2	20-10	18-9 1/2	18-9	22-10
20-10 1/2	22-12 1/2	21 1/2-11	21-11	24-12	24 1/2-13 1/2
20-10	18-9 1/2	19 1/2-10	21-10 1-2	24-11 1/2	16-9
13-9	14 1/2-9	15-9	15 1/2-9 1/2	13 1/2-7 1/2	16 1/2-10
20-10 1/2	18 1/2-9 1/2	18 1/2-9 1/2	21-11 1/2	22 1/2-10	21 1/2-10
14 1/2-8	12 1/2-6	16 1/2-9	13 1/2-8	19-9	19-9 1/2
19 1/2 11	20-11 1/2	21-11	19 1/2 - 10	23-10 1/2	18 1/2-9
21-11	17-9	18-9 1/2	17-9 1/2	20-10	17-9 1/2
6 1/2-10 1/2	16 1/2-10	14 1/2-9	13 1/2-9	16-9	16-9 1/2
19 1/2-9	18 1/2-9 1/2	20-9	19-9	19 1/2-9	21-9

CHAPITRE III

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LE TONUS VASCULAIRE

Parmi les manifestations fonctionnelles, permettant d'étudier le tonus organo-végétatif, il faut souligner l'intérêt des études concernant le tonus vasculaire, dont on peut relativement aisément observer les variations et analyser les facteurs.

Cette étude se rattache, d'ailleurs, directement à celle des variations de la pression artérielle.

Les expériences que nous rapporterons, concernent certains effets particulièrement nets de l'administration de vagotonine sur le tonus vasculaire.

Un assez grand nombre d'expériences a permis d'étudier, par la méthode oncographique, les modifications de volume de divers organes, sous l'influence de la vagotonine.

H. HERMANN, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1), pratiquant, à l'aide de la méthode oncographique, l'étude des modifications de volume des divers organes abdominaux, à la suite de l'administration de vagotonine, ont constaté, chez le chien anesthésié au chlororose que l'injection de vagotonine est suivie d'un accroissement léger, lent et progressif du volume de la rate et du volume du

(1) H. HERMANN, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Étude oncographique comparée de l'action de la vagotonine et de diverses substances d'origine pancréatique*. (C. R. Soc. Biol., 14 mars 1933, t. CXII, p. 1358.)

rein à innervation intacte parallèlement à la chute lente et progressive de la pression artérielle.

Par contre, les oncogrammes du rein énérvé, ou du rein au cou, traduisent, au contraire, une légère diminution de volume, l'oncographe suivant passivement, dans ces conditions expérimentales, la légère diminution de la pression artérielle.

L'observation des effets lents, tardifs et progressifs de la vagotonine a incité ces auteurs à examiner les modifications de volume de divers organes abdominaux à la suite de l'administration de diverses substances d'origine pancréatique, telles que l'insuline, la padutine et l'angioxyl.

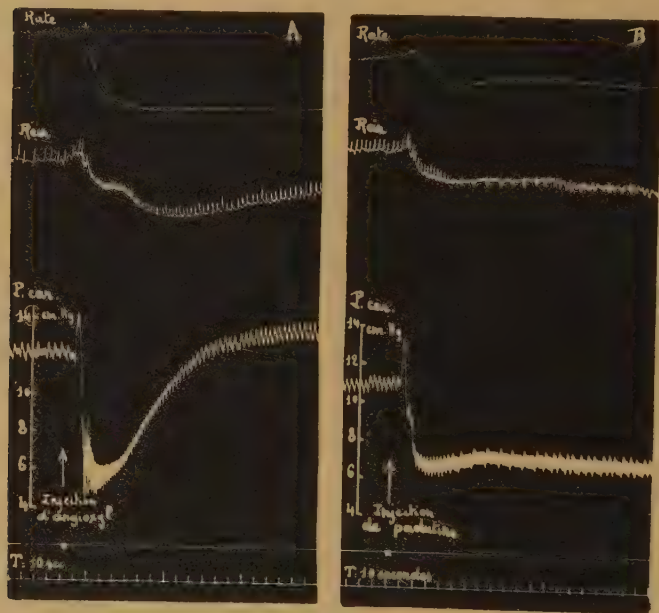
Ils ont pu ainsi constater que l'administration d'insuline provoque une légère contraction du rein et de la rate, de même que l'injection de padutine.

L'injection d'Angioxyl est suivie de modifications oncographiques plus complexes. A l'inverse de ce que l'on voit avec la vagotonine, dont l'injection est suivie d'une augmentation légère du volume de la rate et du rein à innervation intacte, on observe avec cette substance une diminution du volume de la rate et une diminution du volume du rein intact ou énérvé. Une partie de cette diminution de volume peut être attribuée à la chute de la pression artérielle que les organes suivraient passivement.

Toutefois, il suffit d'examiner les oncogrammes pour se rendre compte que d'autres facteurs entrent en jeu. La remontée de la pression artérielle n'entraîne pas la remontée des tracés oncographiques. On pouvait se demander alors, si les effets observés n'étaient pas dus à une action propre de cette substance sur les fibres lisses de la rate et du rein, rappelant par certains points ce que l'on a observé avec l'adénosine (1).

(1) I. MARCOU : *C. R. Soc. Biol.* 1932, t. CIX, p. 788 et 985.

Cependant, la constatation de l'établissement en deux temps des modifications oncographiques devait faire penser à une décharge d'adrénaline. La technique de l'anastomose surrénalo-jugulaire de **TOURNADE** et **CHABROL**, a permis de mettre en évidence l'existence d'une décharge d'adrénaline à la suite d'injection intraveineuse d'angioxyl.



TRACÉ XIV

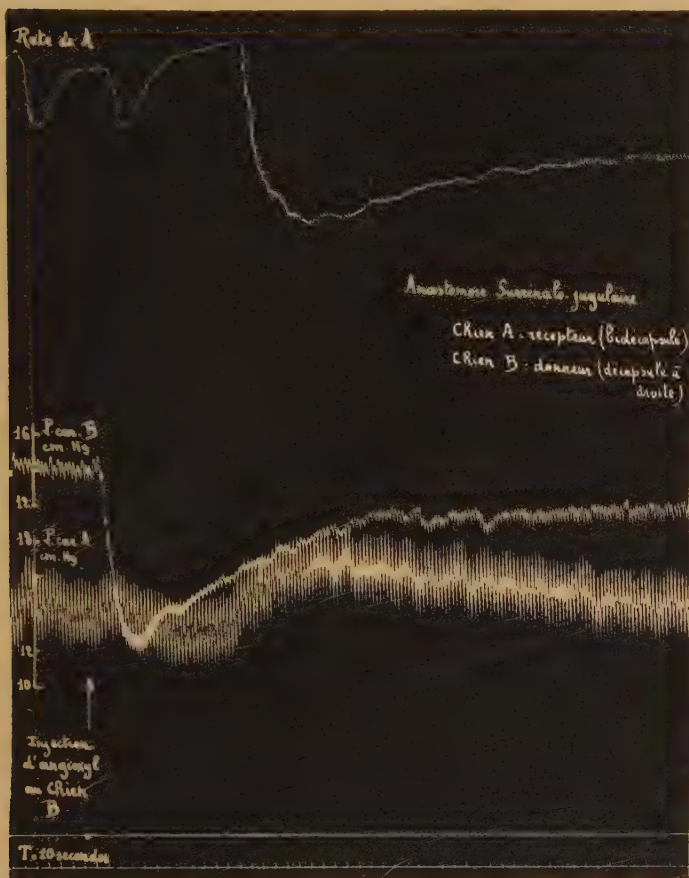
in C. R. Soc. Biol.

En A, l'injection d'angioxyl est suivie, en même temps que d'une chute passagère de la pression artérielle, d'une diminution plus persistante du volume du rein et de la rate.

En B, l'injection de padutine est suivie d'une chute plus persistante de la pression artérielle et d'une diminution du volume du rein et de la rate qui suivent passivement cette chute de pression.

Toutefois, comme on observe encore une importante et persistante contraction de la rate chez des animaux surrénalectomisés, on peut être autorisé à penser que l'action propre de cette substance directement sur les fibres lisses du rein et de la rate ne saurait être négligée.

Des expériences ultérieures nous ont permis de confirmer à plusieurs reprises en tous points les précédentes conclusions.



TRACÉ XV

18 février 1932. — N° 1336.

Anastomose syrrénalo-jugulaire.

L'injection d'Anxiogyl, au chien donneur B, produit chez le chien récepteur A, une décharge d'adrénaline qui se manifeste par l'élévation de la pression artérielle et la contraction de la rate.

On observe aisément, après administration de vago-tonine malgré la chute de pression qu'elle déclanche, une

augmentation nette du volume du rein, de la rate et du pénis, comme nous le montrons plus loin, sans qu'il soit besoin de recourir aux artifices d'irrigation d'organes, sous pression constante, pour mettre en évidence le processus de vaso-dilatation.

De plus l'étude des modifications du calibre vasculaire, à l'aide de la mesure de la pression récurrente, chez un animal à train postérieur irrigué par un donneur de pression ne varie pas, a permis de montrer que l'administration de vagotonine était suivie d'une vaso-dilatation importante au niveau des membres.

I. — Action de la vagotonine sur le volume du rein.

Pour enregistrer les variations du volume rénal nous nous sommes servis de la méthode oncographique : chez l'animal préalablement anesthésié, on aborde le rein par la voie postérieure. Dans ce but, l'animal étant couché sur le ventre, on pratique une incision de la peau parallèle à la colonne vertébrale et à 3 ou 4 cm. en dehors de celle-ci, de la dernière fausse-côte vers le bassin. Après avoir incisé l'aponévrose, on écarte les masses musculaires, ce qui permet, après ligature des paquets vasculo-nerveux musculaires de la région, de pénétrer dans la loge rénale. On libère le rein avec précautions pour éviter toute lésion de filets nerveux et on l'introduit dans un oncographe de Roy de dimension correspondante au volume rénal. On enserre le rein dans l'appareil aussi légèrement que possible afin d'éviter toute stase veineuse par compression. L'oncographe, avec le rein, est remplacé aussi exactement que possible dans la cavité abdominale. Une capsule de Marey reliée par un tube de caoutchouc à l'appareil permet d'inscrire les variations du volume rénal transmises par l'oncographe.

Parallèlement on enregistrait à l'aide du kymographe de Ludwig la pression artérielle carotidienne ou fémorale de l'animal.

La lecture des quelques protocoles suivants, ainsi que l'examen du graphique de l'expérience n° 1186 permettent de constater que l'administration de vagotonine est suivie, malgré la chute de la pression artérielle, d'une augmentation indiscutable du volume rénal.

Cette augmentation de volume ne peut s'expliquer que par une vaso-dilatation au niveau de l'organe.

22 février 1933. — N° 1337.

Chien ♂ de 13 kg.

- 15 h. 5. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 15 h. 35. R. O. C. marqué.
Énervation du rein gauche.
Oncographie du rein gauche énérvé,
— du rein droit intact,
(par voie postérieure).
Oncographie de la rate par voie abdominale.
- 17 h. Pression artérielle 18/16 cm. de Hg.
R. O. C. toujours marqué,
- 17 h. 5. Chloralose 0,60 gr.
- 17 h. 30. R. O. C. marqué.
- 17 h. 45. Injection intraveineuse de 1 cgr. par kg. de vagotonine V. S. 56 à 2.
- 18 h. Pression artérielle de 16/14.
Le rein droit intact a augmenté de volume; le rein gauche énérvé ne s'est pas modifié.
La rate a légèrement augmenté de volume.

13 mars 1935. — N° 1349.

Chien ♀ de 13,200 kg.

14 g. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig.

Énervation du rein gauche.

Oncographie du rein droit intact,

— du rein gauche énervé,

(par voie postérieure.)

Oncographie de la rate par voie abdominale.

16 h. Chloralose 1 gr.

16 h. 40. R. O. C. peu marqué.

17 h. R. O. C. nul.

18 h. 55. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de vagoto-
nine V. S. 56 à 2.

19 h. 25. Le volume de la rate a légèrement augmenté.
Le volume du rein intact a également augmenté;
celui du rein énervé a suivi passivement la pres-
sion qui a baissé.

19 h. 35. R. O. C. très augmenté. (Arrêt cardiaque de 25".)

20 h. Injection intraveineuse de 5 unités par kilo. d'en-
dopancrine.

20 h. 15. Diminution très nette du volume de la rate, du
rein intact et du rein énervé.



I



II

In C. R. Soc. Biol.

TRACÉ XVI

13 mars 1933. — N° 1349.

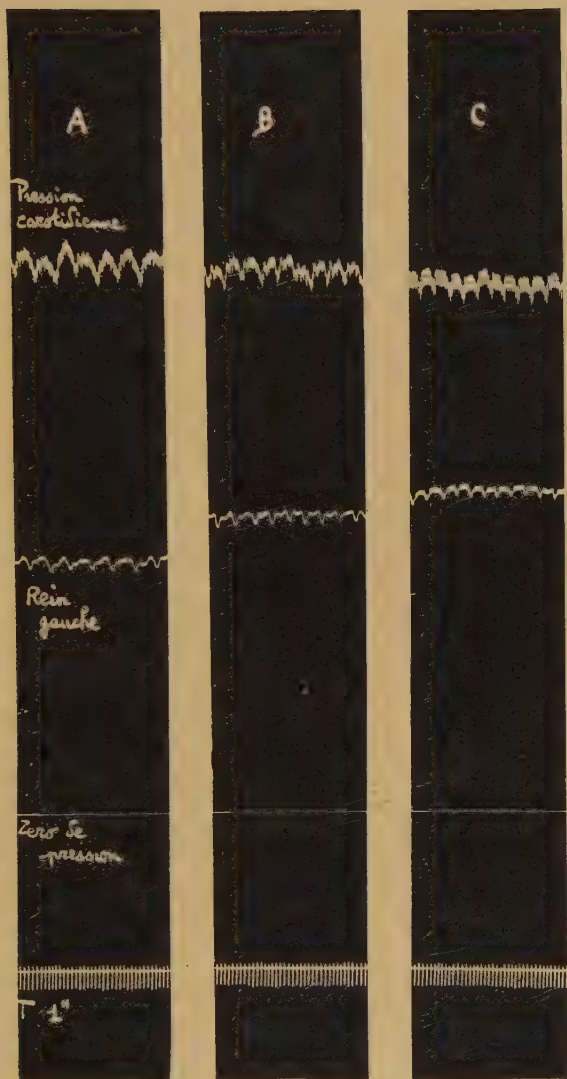
Chien ♀ de 16,200 kg.

- I. — Après injection de vagotonine, légère augmentation de volume de la rate et du rein intact; le rein énervé suit la pression.
- II. — Après injection d'insuline, contraction de la rate, du rein intact ainsi que du rein énervé.

30 août 1932. — N° 1186.

Chien ♂ de 6,200 kg.

- 15 h. Anesthésie au chloralose.
Ouverture de l'abdomen : oncographie du rein gauche.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 17 h. 15. Chloralose : 1 gr.
- 18 h. 35. Pression artérielle : 14.6 cm. Hg.
- 18 h. 40. Injection intraveineuse de 50 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 26 S. 2.
- 18 h. 50. 10' après l'injection : pression artérielle : 14 cm.,
augmentation nette du volume rénal.
- 19 h. 10. 35' après l'injection : pression artérielle : 13,8 cm.,
le volume rénal a encore nettement augmenté.



TRACÉ XVII

30 août 1932. — N° 1186.

Chien ♂ de 6,200 kg.

- A) 18 h. 35. Pression carotidienne, } avant injection de vagotonine.
 oncographie rénale, }
 B) 18 h. 50. 15' après injection de vagotonine, la pression a légèrement
 baissé; le volume rénal a augmenté.
 C) 19 h. 10. 35' après injection de vagotonine : la pression artérielle a nette-
 ment baissé; le volume rénal est très augmenté.

II. — Action de la vagotonine sur le volume de la rate.

Le volume de la rate a été enregistré à l'aide de l'oncographe de Tournade. La rate, abordée par voie abdominale, a été réduite aux dimensions de l'appareil par section entre deux ligatures, en choisissant la partie de l'organe possédant un pédicule vasculaire important. Une capsule de Marey reliée par un tube de caoutchouc avec le pléthismographe permet d'inscrire et de suivre les variations du volume de l'organe inclus dans l'appareil.

L'examen des exemples suivants permet de constater, comme pour le rein, que l'administration de vagotonine est suivie d'une dilatation de la rate.

Le fait mérite d'être souligné car il interdit d'interpréter l'augmentation du nombre des globules rouges, augmentation dernièrement signalée par P.-L. DROUET, D. SANTENOISE et R. GRANDPIERRE, à la suite d'injections de vagotonine, comme le résultat d'une spléno-contraction.

12 janvier 1932. — N° 1315.

Chien ♀ de 23,700 kg.

Oncographie de la rate par voie abdominale.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

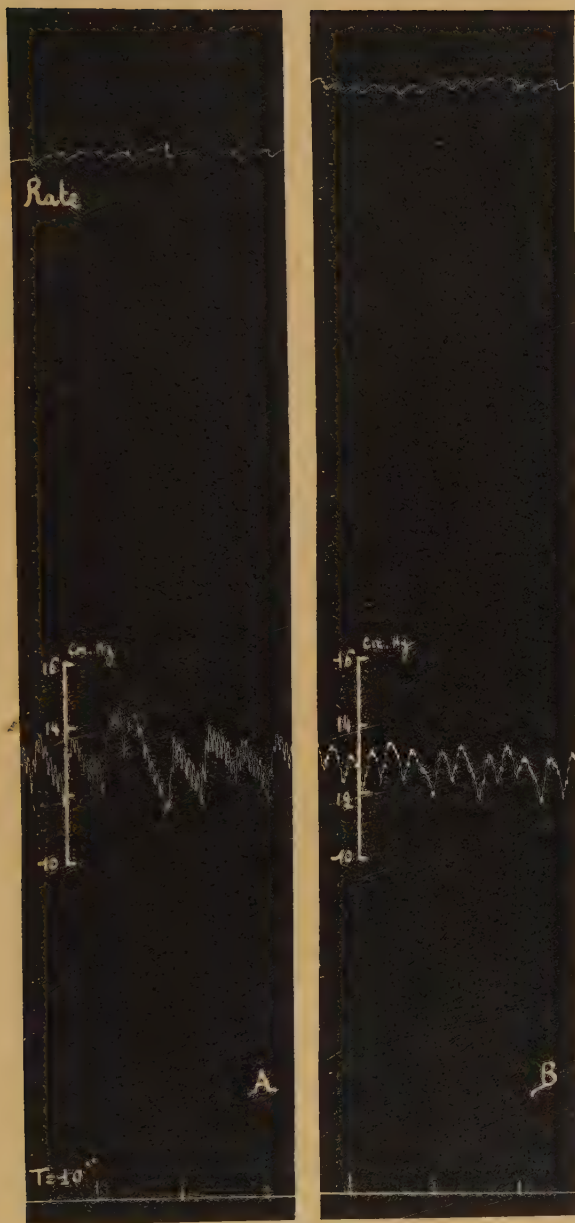
19 h. 30. Chloralose : 2,30 gr.

19 h. 30. Pression artérielle : 13,5 cm. Hg.

19 h. 35. Injection intraveineuse de 1 cgr./kg. de vagotonine
V. S. 51 à 2.

20 h. Pression artérielle : 13 cm. Hg.

La rate a nettement augmenté de volume.



TRACÉ XVIII

12 janvier 1932. — N° 1315.

Chien ♀ de 23,700 kg.

Oncographie de la rate.

Pression carotidienne gauche.

A) Avant vagotonine.

B) Après vagotonine : augmentation très nette du volume de la rate.

III. — Action de la vagotonine sur le volume du pénis.

Nous avons inscrit les variations du volume pénien en employant la méthode indiquée par FRANÇOIS-FRANCK (1895) : le pénis est introduit dans un large tube de verre — le plus souvent le corps d'une seringue en verre — muni d'un rebord saillant au-dessus duquel on glisse le prépuce qui est fortement lié sur le tube : aucune fuite d'air n'est à craindre et les vaisseaux dorsaux échappent nécessairement à toute compression. Le tube est engagé de façon à recouvrir le gland et le bulbe qui peuvent se déployer aisément à son intérieur; la peau du fourreau est rabattue sur l'appareil et fixée par quelques points de suture : le tube de verre est ensuite mis en communication à l'aide de tubes de caoutchouc avec une capsule de Marey, ce qui permet l'inscription des variations de volume à l'intérieur du tube de verre.

Nous avons toujours pris la précaution de vider préalablement la vessie de l'animal et de fistuliser les deux uretères afin d'éviter toutes possibilités d'augmentation du volume à l'intérieur du tube de verre par irruption de l'urine dans le système de transmission.

Dans ces conditions, nous avons vu que l'administration de vagotonine était suivie d'une augmentation nette du volume pénien.

6 février 1935. — N° 1736.

Chien ♂ de 19 kg.

15 h. 20. Anesthésie au chloralose (190 cc. de solution à 0,8 %).

Ouverture de l'abdomen : fistulation des uretères.

Inscription du volume pénien.

16 h. 40. Pression artérielle : 14/12,8 cm. Hg.

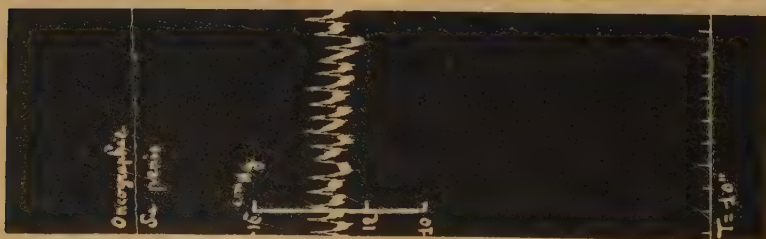
17 h. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 et 2.

17 h. 5. 5' après l'injection : pression : 13,8/12,6.

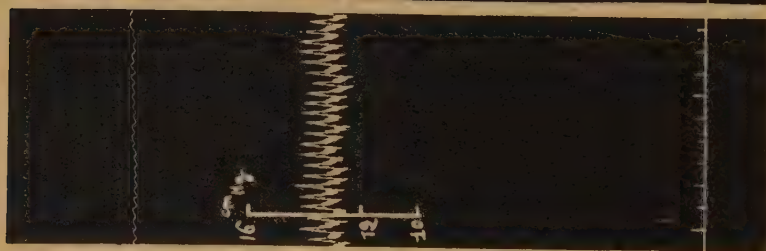
17 h. 10. 10' après l'injection : pression : 13,6/12,2.

17 h. 30. 30' après l'injection : pression : 14/12,6.

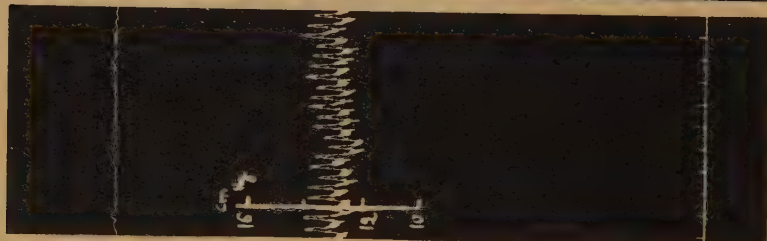
17 h. 45. 45' après l'injection : pression : 14/12,6.



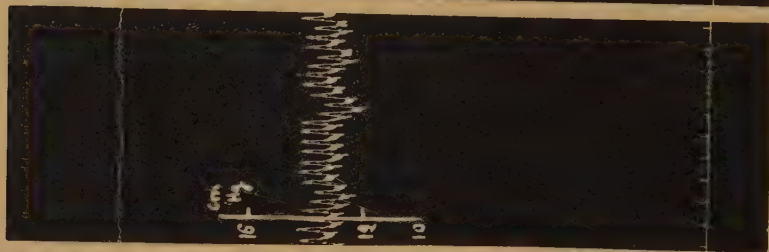
Pression carotidienne avant
vagotonine.



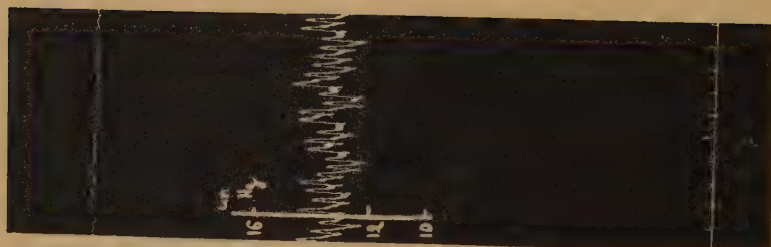
5' après.



10' après.



30' après.



45' après.

TRACÉ XIX

6 février 1935. — N° 1736.

Chien ♂ de 19 kg.

Oncographie du pénis.

CHAPITRE IV

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LA MOTRICITÉ INTESTINALE

L'administration de vagotonine écrivent L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1), est suivie d'une modification des mouvements et du tonus spontanés de l'intestin. Ces résultats acquièrent leur maximum de netteté au bout d'une demi-heure à trois quarts d'heure environ après administration de l'hormone.

a) On observe dans ces conditions une augmentation considérable de l'amplitude de chacune des contractions spontanées de l'intestin.

b) Alors qu'avant la vagotonine, les contractions intestinales spontanées sont le plus souvent groupées en salves brèves, apparaissant à intervalles relativement longs et ne comptant chacune que quelques contractions, on observe après administration de l'hormone, une augmentation de la fréquence et de la persistance de ces « salves », celles-ci se succédant à intervalles beaucoup plus brefs et comprenant chacune une série de contractions plus nombreuses et plus puissantes.

c) Parallèlement, l'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation lente et progressive du tonus spontané décelée par l'allure ascendante du tracé intestinal.

(1) L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et motricité intestinale*. (C. R. Soc. Biol., 14 novembre 1933, t. CXIV, p. 1018.)

Notons que ces résultats ne sauraient être attribués à un état hypoglycémique consécutif à l'administration de vagotonine. En effet, outre que ces expériences étaient effectuées avec une vagotonine parfaitement désinsulinée (et comme telle n'abaissant pas la glycémie au-dessous de 0,70 pour 1.000), nous nous sommes assurés que des injections intraveineuses de glucose n'apportent aucune modification aux phénomènes ci-dessus décrits.

* * *

Depuis cette époque, nous avons effectué une série d'expériences qui confirment les conclusions de ces auteurs.

Pour interroger le tonus et la motricité intestinaux, chez le chien chloralosé, nous nous sommes servis de la technique classique, qui consiste à introduire dans le segment intestinal dont on désire explorer l'activité, des ballonnets en baudruches, montés sur un tube de caoutchouc rigide et percés de trous latéraux, dans la partie qui se trouve à l'intérieur du ballonnet. Le ballonnet et le tube de caoutchouc étaient en relation avec un récipient en verre, de 50 cc. environ, rempli à moitié de sérum physiologique, comme l'étaient d'ailleurs le ballonnet et le tube de caoutchouc, préalablement vidés de l'air qu'ils contenaient.

Une capsule de Marey, en communication par un tube de caoutchouc avec le récipient en verre, permettait d'inscrire toutes les modifications de volume du ballonnet, et, par conséquent, du tonus et des mouvements des segments intestinaux explorés.

Notons encore que la boutonnière, à travers laquelle on introduisait le ballonnet, était toujours pratiquée à la partie aborale du segment intestinal et le ballonnet

poussé vers la partie orale. On pratiquait ensuite une ligature de la boutonnière sur le tube de caoutchouc, pour éviter l'issue du contenu intestinal dans la cavité péritonéale de l'animal.

Dans ces conditions expérimentales, nous avons pu observer les faits suivants :

I. — Assez rapidement après administration de vago-tonine (généralement quinze à vingt minutes après injection intraveineuse de cette hormone) on constate, aussi bien en ce qui concerne l'iléon que le côlon, une augmentation nette du tonus intestinal, qui se traduit sur le graphique par l'allure ascendante du tracé.

II. — D'autre part, l'amplitude des contractions, tant de l'iléon que du côlon, est nettement augmentée; le fait est particulièrement net au niveau du côlon.

III. — Enfin, on constate une augmentation de la fréquence des mouvements; ce phénomène est particulièrement net au niveau de l'iléon.

L'examen des protocoles et des tracés, que nous rapportons ci-dessous, met bien en évidence la netteté de ces divers faits.

16 février 1935. — N° 1745.

Chien ♂ de 22,300 kg.

14 h. 25. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Pneumographe de Paul Bert.

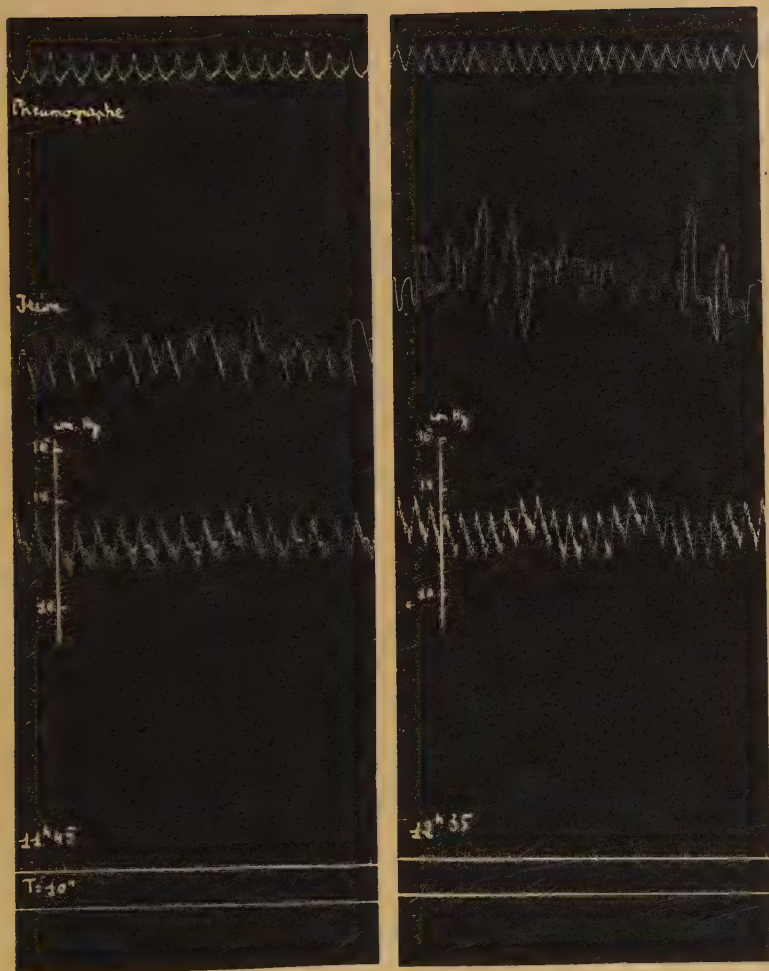
Ouverture de l'abdomen : introduction d'un ballonnet dans l'iléon; inscription des mouvements de l'iléon.

- 7 h. 45. R. O. C. : à peine marqué.
- 18 h. Pression artérielle : 19/16 cm. Hg.
Le tonus et les mouvements de l'iléon sont bons.
- 18 h. 20. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 et 2.
- 18 h. 35. Pression artérielle : 16,4/14 cm. Hg.
- 18 h. 55. Pression artérielle : 17/15 cm. Hg.
Le tonus de l'iléon a nettement augmenté : l'intestin présente des contractions nombreuses et fortes.
R. O. C. : nettement augmenté.

2 novembre 1933. — N° 1454.

Chien ♂ de 15 kg.

- 10 h. 15. Anesthésie au chloralose (1,50 gr.).
Ouverture de l'abdomen : introduction d'un ballonnet dans l'iléon; inscription des mouvements de l'iléon.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 11 h. 55. Pression artérielle : 13,8/11,4 cm. Hg.
L'iléon présente un tonus satisfaisant; ses contractions sont bonnes.
- 12 h. 20. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine S. 69.
On inscrit régulièrement la pression.
- 12 h. 35. 15' après l'injection; pression artérielle : 13,2/11,4 cm. Hg.
Le tonus de l'iléon est très nettement augmenté.
- 17 h. 30. Chloralose : 0,50 gr.
- 17 h. 45. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 63 et 2.
- 18 h. 25' après la seconde injection; pression artérielle : 11,8/10,2 cm. Hg.
Augmentation considérable de l'amplitude des contractions intestinales.



TRACÉ XX

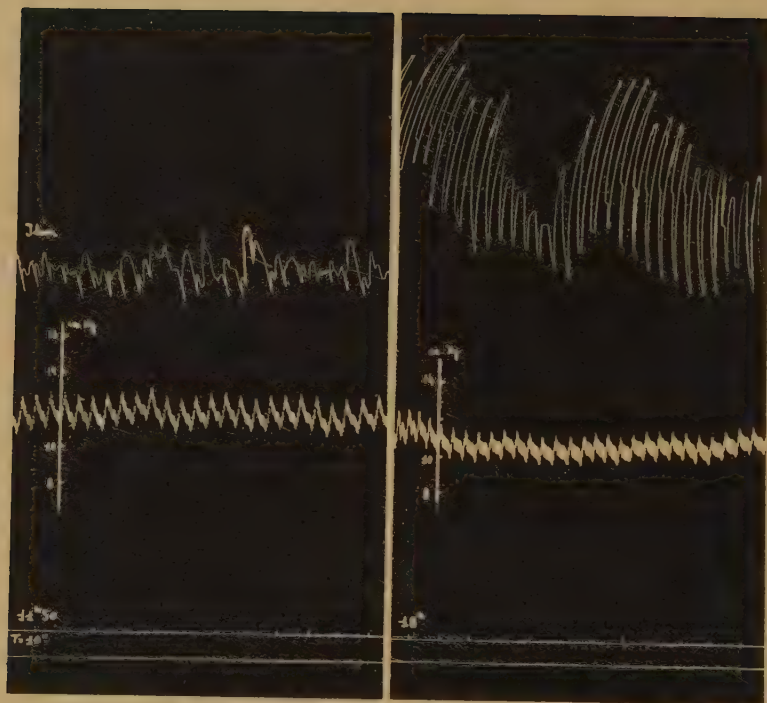
2 novembre 1933. — N° 1454.

Chien ♂ de 15 kg.

11 h. 45. Tonus de l'iléon
avant injection de vagotonine.

Même animal.

12 h. 35. Après injection de vagotonine :
augmentation nette du tonus
de l'iléon.



TRACÉ XXI

2 novembre 1934. — N° 1454.

Chien ♂ de 15 kg.

Même animal.

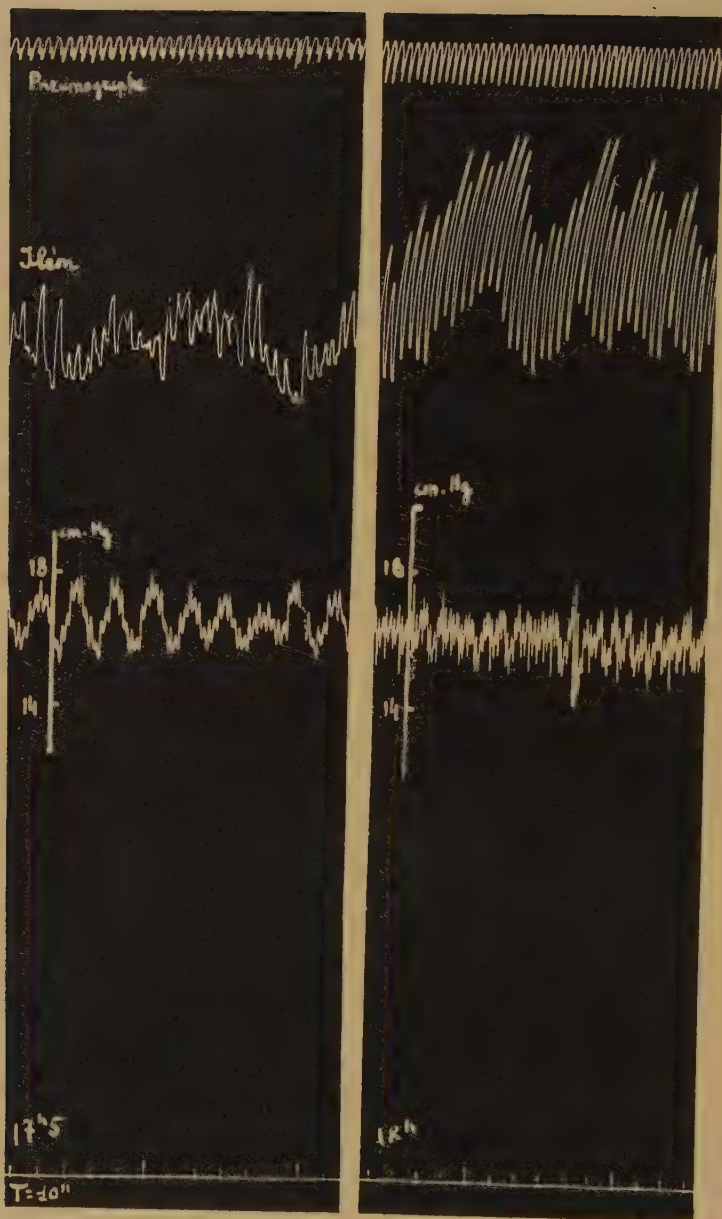
11 h. 50. Contractions de l'iléon avant
injection de vagotonine.

18 h. Après injection de vagotonine :
renforcement net des contractions.

2 novembre 1934. — N° 1663.

Chien ♂ de 14,400 kg.

- 14 h. Anesthésie au chloralose (8 cgr./kg.)
 Inscription de la pression carotidienne gauche au
 moyen d'un kymographe de Ludwig.
 Pneumographe de Paul Bert.
- 14 h. 35. R. O. C. : 20/11.
 Ouverture de l'abdomen; introduction d'un bal-
 lonnet dans l'iléon; inscription des mouvements
 de l'iléon.
- 17 h. 5. Pression artérielle : 17,8/15,2.
 Le tonus de l'iléon est normal; ses contractions
 sont assez espacées.
- 17 h. 40. Injection intraveineuse de 50 mgr. de vagotonine
 V. S. 69 à 2.
- 18 h. 20' après l'injection; pression artérielle : 17,6/15.
 Le tonus de l'iléon a légèrement augmenté; ses
 contractions sont plus amples et plus fréquentes.



TRACÉ XXII

2 novembre 1933. — N° 1663.

Chien ♂ de 14,400 kg.

Même animal.

17 h. 5. Péristaltisme de l'iléon avant injection de vagotonine.

18 h. Accélération nette du péristaltisme de l'iléon après injection de vagotonine.

4 février 1935. — N° 1731.

Chien de ♀ 11,900 kg.

14 h. 50. Anesthésie au chloralose (120 cc. de solution à 0,8 %).

Ouverture de l'abdomen : introduction d'un ballonnet dans le côlon descendant; inscription des mouvements du côlon.

Inscription des mouvements intestinaux au moyen d'un kymographe de Ludwig.

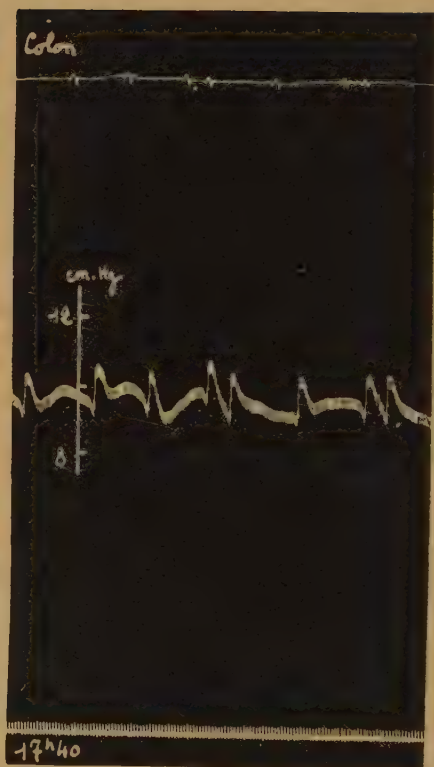
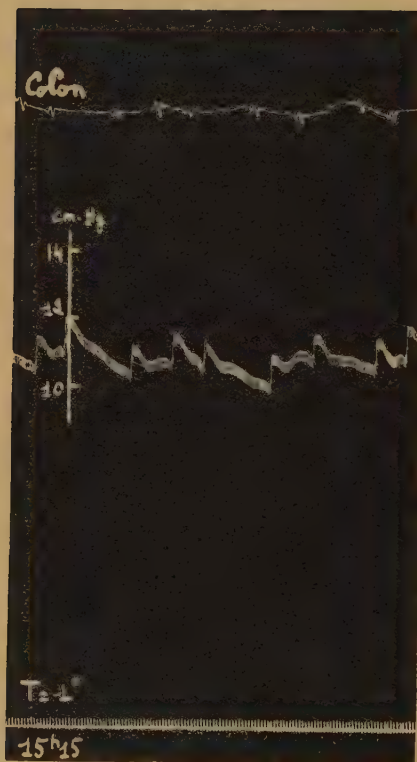
15 h. 45. Pression artérielle : 12/10 cm. Hg.

On inscrit régulièrement la pression et le tonus du côlon.

16 h. 50. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine S. 90.

17 h. 15. Chloralose : 60 cc.

17 h. 40. Pression artérielle : 10,8/9 cm. Hg. Le tonus a nettement augmenté.



TRACÉ XXIII

4 février 1935. — N° 1731

Chien ♀ de 11,900 kg.

Même animal.

15 h. 15. Tonus du côlon avant injection de vagotonine.

17 h. 40. Augmentation nette du tonus du côlon après injection de vagotonine.

5 février 1935. — N° 1733.

Chien ♀ de 16,900 kg.

14 h. 35. Anesthésie au chloralose (10 cc./kg. de solution à 0,8 %).

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois-Reymond.

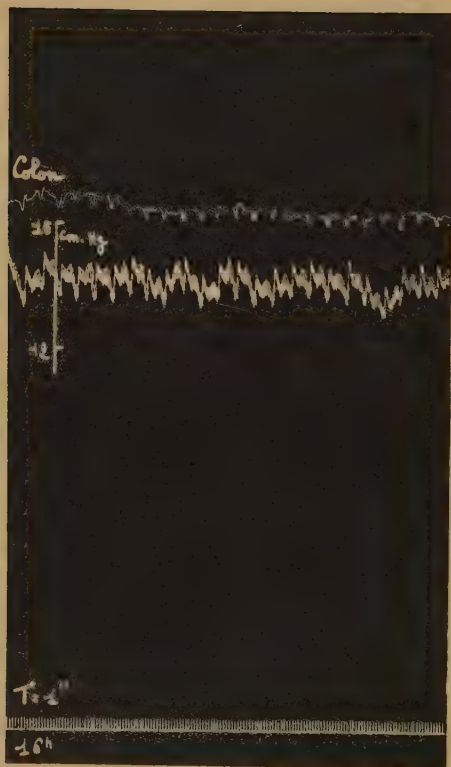
Ouverture de l'abdomen : introduction d'un ballonnet dans le côlon; inscription des mouvements du côlon.

15 h. 50. Le péristaltisme du côlon est satisfaisant; la pression artérielle est de 13 cm. Hg.

16 h. 20. Chloralose : 80 cc. de solution à 8 %.

16 h. 32. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 et 2.

18 h. Le péristaltisme du côlon a augmenté dans de fortes proportions : l'organe présente spontanément des contractions rythmées successives.



TRACÉ XXIV

5 février 1935. — N° 1733.

Chien ♀ de 16,900 kg.
Oncographie du côlon.
16 h. Motricité du côlon
avant injection de vagotonine.

Même animal.
18 h. Après injection de
vagotonine : la motricité du côlon
a augmenté très nettement

CHAPITRE V

· ESSAI D'ANALYSE DE L'ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LE TONUS ORGANO-VÉGÉTATIF

L'analyse de l'action des diverses substances modifiatrices du tonus organo-végétatif, ainsi que la détermination précise du rôle des divers facteurs, pouvant entraîner des modifications de ce tonus, sont d'une extrême complexité.

C'est qu'en effet, le tonus des organes de la vie végétative est conditionné par des facteurs multiples dont les effets s'intriguent.

L'état tonique, ainsi que la rythmicité des organes de la vie végétative, dépendent en effet, d'une part d'actions régulatrices locales intrinsèques à l'organe et, d'autre part de l'action régulatrice des éléments du système nerveux extrinsèque.

Une substance peut donc agir sur l'activité tonique et rythmique des organes de la vie végétative, soit par action directe sur l'organe végétatif, soit par l'intermédiaire du système nerveux extrinsèque et action sur les centres sympathiques et parasympathiques ou les centres végétatifs supérieurs, soit encore par des modifications dans la composition chimique ou les équilibres physico-chimiques du milieu humoral qu'elle a pu déclancher.

Une étude complète de l'action d'une substance sur le

tonus organo-végétatif implique donc une série de recherches expérimentales permettant de préciser ses points d'attaque et son action sur les divers facteurs de régulation de la tonicité et de la rythmicité des organes de la vie végétative.

C'est pourquoi, il a été effectué avec la vagotonine une série de recherches, pouvant être schématisées de la façon suivante :

a) *Étude de l'action de la vagotonine sur les organes isolés.*

Nous rapporterons les résultats concernant l'action de la vagotonine sur le cœur isolé; signalons toutefois que des recherches concernant l'action de la vagotonine sur l'intestin isolé sont actuellement en cours dans le laboratoire de M. le professeur LAMBERT.

b) *Étude de l'action de la vagotonine, chez l'animal entier, sur les organes privés de leur innervation extrinsèque.*

c) *Étude de la part propre de chaque élément antagoniste de l'innervation extrinsèque* dans l'action de la vagotonine sur les modifications du tonus et de la rythmicité des organes de la vie végétative.

Ce groupe de recherches sera l'objet du présent chapitre. Nous réserverons pour un chapitre spécial, l'étude de l'action de la vagotonine sur la réflectivité végétative et l'excitabilité réflexe des centres végétatifs, dont le rôle est primordial dans la régulation de l'action tonique des centres sympathiques et parasymphathiques.-

I. — Étude de l'action de la vagotonine sur les organes isolés.

Cette étude a été faite sur le cœur isolé de grenouille et sur le cœur isolé de lapin.

a) *Action de la vagotonine sur le cœur isolé
de grenouille.*

L. HENNEQUIN et L. MERKLEN (1) ont étudié l'action de la vagotonine sur le cœur isolé de la grenouille.

Ces auteurs rapportent ainsi le résultat de leurs expériences :

A) Au cours d'une première série de recherches, la technique employée consistait à ajouter aux 2 cc. de Ringer normal séjournant depuis quelque temps dans la canule de Straub 0,5 cc. de solution très concentrée de vagotonine. Les résultats ainsi obtenus furent inconstants : tantôt renforcement, tantôt diminution de l'amplitude des contractions cardiaques.

B) En nous attachant au contraire à ce que le pH du Ringer tant normal que vagotonisé, soit toujours identique à celui du sang de grenouille et en substituant en totalité et à volume égal (au lieu d'en ajouter simplement une quantité plus ou moins grande), le Ringer vagotonisé au Ringer normal séjournant depuis quelque temps dans la canule de Straub les résultats obtenus furent nettement constants et peuvent être résumés comme il suit :

1^o La substitution au Ringer normal, d'une solution de Ringer vagotonisé détermine un renforcement de l'amplitude des contractions cardiaques. L'intensité de ce renforcement est variable, mais il est souvent considérable (Tracé XXIV).

2^o Cet effet, dont le sens est exactement l'inverse de celui de l'insuline, est plus tardif que celui-ci. Alors que l'effet de l'insuline est immédiat, celui de la vagotonine

(1) L. HENNEQUIN et L. MERKLEN : *Action de la vagotonine sur le cœur isolé de grenouille.* (C. R. Soc. Biol., 16 avril 1934, t. CXVI, p. 159.)

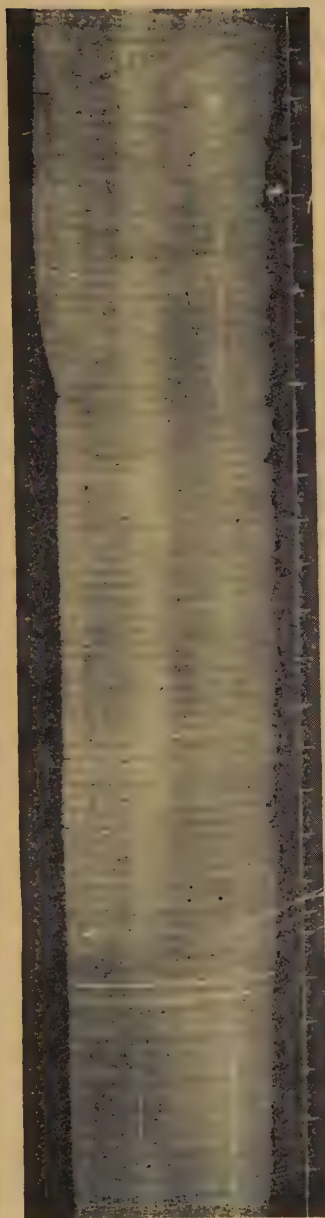
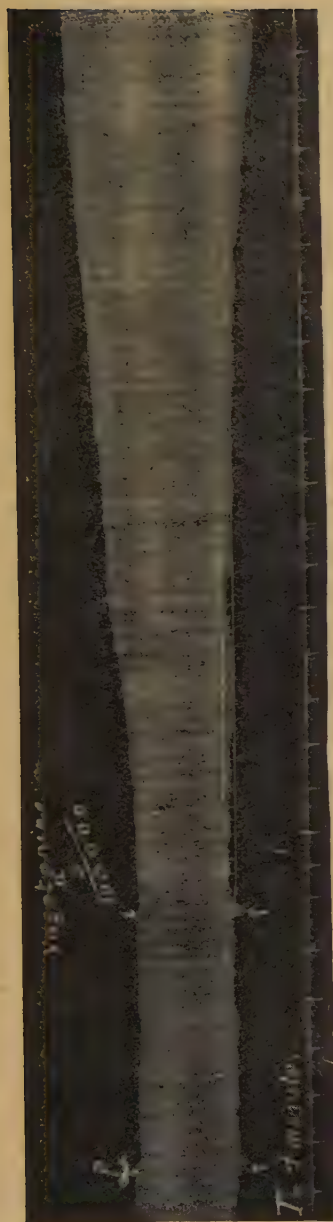
ne débute que 3,4 et parfois 6 minutes après mise au contact du cœur.

3° L'effet de la vagotonine est progressif et se prolonge pendant 15 à 20 minutes.

4° Il ne semble pas exister de relation entre d'une part la concentration en vagotonine de la solution de Ringer, et, d'autre part, l'intensité et la durée de l'effet produit.

5° Parallèlement au renforcement des contractions, les solutions de vagotonine provoquent un affaiblissement du tonus du muscle cardiaque se traduisant sur les tracés par une chute nette de la ligne de base des contractions.

Ces résultats concordent avec ceux antérieurement obtenus à d'autres points de vue, puisque l'on peut conclure, en ce qui concerne le cœur isolé de la grenouille, à une action nettement inverse de l'insuline et de la vagotonine : effet inotrope négatif dans le cas de l'insuline, effet inotrope positif dans le cas de la vagotonine.



TRACÉ XXIV bis

Action de la vagotonine sur le cœur de grenouille isolé sur canule de Traub
(L. MERKLEN et L. HENNEQUIN).

Renforcement prolongé des contractions cardiaques.

(L : substitution de Ringer neuf au Ringer contenu dans la canule.)

b) *Action de la vagotonine sur le cœur isolé de lapin.*

De leur côté, L. MERKLEN et M. CHEVILLOT (1) ont étudié l'action de la vagotonine sur le cœur isolé d'un mammifère.

Ils ont employé, à cet effet, le cœur de lapin, monté suivant le procédé de LANGENDORFF, c'est-à-dire sur une canule insérée dans l'aorte et fournissant ainsi le liquide nourricier aux coronaires, les cavités cardiaques elles-mêmes demeurant vides, en raison de la présence des valvules sigmoïdes.

Dans ces expériences, la canule aortique irriguant le cœur isolé de lapin pouvait, au moyen d'un robinet à trois voies, être mis en relation indifféremment — et sans apporter par ailleurs aucune modification aux conditions de l'expérience — soit avec un flacon contenant la solution habituelle de Ringer-Locke, soit avec un flacon contenant ce même liquide, additionné de vagotonine.

Après avoir laissé le cœur irrigué pendant un certain temps par la solution habituelle, ils agissaient sur le robinet à trois voies, pour substituer au liquide normal arrivant au cœur le liquide additionné de vagotonine.

Cette opération a toujours été suivie d'un ralentissement net du rythme cardiaque.

Et si, ultérieurement, on rétablissait le robinet à trois voies dans sa position première, en vue d'irriguer à nouveau le cœur avec du liquide normal, on voyait le rythme cardiaque se réaccélérer, pour revenir progressivement à sa fréquence primitive.

(1) M. MERKLEN et M. CHEVILLOT : *Action de la vagotonine sur le rythme du cœur isolé du lapin.* (C. R. Soc. Biol., 13 mai 1935, t. CXIX, n° 23, p. 869.)

En conséquence, concluent L. MERKLEN et M. CHEVILLOT, la vagotonine exerce sur le cœur isolé du lapin une action chronotrope négative nette.

II. — Étude l'action de la vagotonine sur l'activité des organes privés de leur innervation extrinsèque.

Cette étude a été faite sur le rythme cardiaque de l'animal à cœur privé de son innervation extrinsèque et sur la motricité de l'intestin également privé de son innervation extrinsèque.

a) *Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque chez l'animal à cœur privé de son innervation extrinsèque.*

Nous avons étudié l'influence de l'injection intraveineuse de vagotonine sur le rythme cardiaque de chiens chez lesquels avait été effectuée préalablement la section des deux nerfs pneumogastriques et la suppression des nerfs accélérateurs par arrachement des ganglions stellaires.

On sait que l'innervation extracardiaque comporte d'une part les fibres cardiomodératrices d'origine bulbaire (Edmond et Ernst-Henri WÉBER, 1845) contenues en totalité chez le chien dans les troncs vagosympathiques, d'autre part, des fibres accélératrices cardiaques (VON BEZOLD, 1863; E. et M. CYON, 1866) dont la topographie est un peu plus complexe (FRANÇOIS-FRANCK, 1878 à 1904).

En effet, si la partie fonctionnellement la plus importante de ces fibres provient de la moelle cervicale inférieure et de la moelle dorsale supérieure, une autre partie, non moins négligeable, provient de la moelle cervicale supérieure et du bulbe. Il est classique de distinguer, comme le fait H. HERMANN auquel nous empruntons cette descrip-

tion, trois groupes de fibres accélératrices dans la première partie : un premier groupe de ces fibres émane de la moelle par les rami communicantes des 4^e, 5^e, 6^e, 7^e et 8^e paires cervicales, gagne le ganglion étoilé par le nerf vertébral, sauf la 8^e paire qui fournit un rameau indépendant qui va se jeter dans le ganglion étoilé au voisinage du nerf vertébral. Un deuxième groupe de fibres va des 1^{re}, 2^e et 3^e paires thoraciques au ganglion étoilé. Enfin, un troisième groupe de fibres accélératrices provient des 3^e, 4^e, 5^e et quelquefois 6^e paires dorsales, remonte la chaîne thoracique, en traversant les premiers ganglions, et aboutit au ganglion étoilé (STRICKER et WAGNER, 1878).

La très grande majorité de ces fibres accélératrices de provenance thoracique sort du ganglion étoilé pour poursuivre leur trajet dans les nerfs cardiaques. Un certain nombre d'autres fibres ne s'arrêtent pas dans ce ganglion et s'engagent dans l'anse de Vieussens pour parvenir au ganglion cervical inférieur puis se joindre au groupe des filets cardiaques de provenance bulbaire et médullaire cervical supérieure.

CANNON (1926), DRESBACH et WADDEL (1926) ont récemment signalé chez le chat l'existence de nerfs accélérateurs se détachant des 3^e, 4^e et plus rarement 5^e et 6^e ganglions thoraciques et se rendant directement au cœur. De leur côté, TONESCO et ses collaborateurs (1927) décrivent chez le chien, le veau, le mouton et l'homme des nerfs cardiaques thoraciques, issus de la chaîne au-dessous du ganglion étoilé, jusqu'au 5^e ganglion.

La deuxième partie des fibres cardio-accélératrices, celle qui est issue de la moelle cervicale supérieure et du bulbe, converge vers le cœur, d'une part, par le sympathique cervical (fait signalé d'abord par Von BEZOLD (1863) et établi ensuite par FRANÇOIS-FRANCK (1879), d'autre part par le pneumogastrique (SCHIFF, 1849; MOLLES-

CHOTT, 1860; FRANÇOIS-FRANCK, 1899, etc..., et tout récemment L. IUNG, R. TAGAND et M. PIERRE 1934-1935, et F. JOURDAN et STANLEY I. G. NOWAK, 1934).

Il résulte de cette description que la plus grande partie des fibres cardio-accéléatrices passe par les ganglions étoilés, une partie par les troncs vago-sympathiques, et enfin une partie certainement plus faible, directement au cœur de la moelle dorsale sans passer par les ganglions étoilés.

Si, donc, la suppression de l'innervation extracardiaque modératrice ne souffre aucune difficulté, la section des troncs vago-sympathiques au cou étant suffisante pour éliminer la totalité de ces fibres, il n'en est pas de même en ce qui concerne les fibres cardio-accéléatrices. Néanmoins, il nous a paru que le procédé de suppression de l'innervation cardio-accéléatrice par arrachement des ganglions étoilés était pratiquement suffisant pour nos expériences, en tous cas, bien préférable au procédé exigeant une ouverture du thorax pour pratiquer la destruction totale de toutes les fibres accéléatrices, même de celles se rendant éventuellement directement de la moelle dorsale au cœur, procédé qui entraîne forcément de telles perturbations fonctionnelles respiratoires ou autres, chez l'animal qu'il serait difficile de tenir compte des résultats obtenus peu de temps après de telles interventions expérimentales.

*
* *

Le procédé que nous avons employé pour supprimer l'innervation extra-cardiaque était le suivant :

Chez le chien chloralosé, dont on enregistre la pression carotidienne à l'aide du kymographe de Ludwig, on pratique une incision médiane de la peau au niveau de la tra-

chée jusqu'au rebord supérieur du sternum. On dégage le tronc vasculo-nerveux (carotide primitive et tronc vago-sympathique) on le soulève légèrement et en suivant la face postérieure on atteint le ganglion cervical inférieur. On dégage la branche postérieure de l'anse de Vieussens; en tirant sur cette branche et en la suivant dans la profondeur, on arrive assez facilement à atteindre le ganglion étoilé correspondant, qu'on libère soigneusement aussi complètement que possible du tissu cellulo-graisseux environnant. Le ganglion étoilé est ensuite pris entre les mors d'une pince de Péan suffisamment longue et arraché en tournant la pince plusieurs fois sur elle-même. De cette façon, on arrive à arracher ou à léser tout au moins très sérieusement la plupart des fibres nerveuses en relation avec le ganglion. La même technique est appliquée ensuite du côté opposé. On termine chaque opération en sectionnant les troncs vago-sympathiques au-dessous des ganglions sympathiques inférieurs.

En cas de pneumothorax, on établit la respiration artificielle par la canule préalablement insérée dans la trachée, on suture la plaie, ce qui permet ensuite de rétablir la respiration spontanée de l'animal.

8 décembre 1934. — N° 1686.

Chien ♂ de 14 kg.

11 h. 35. Anesthésie au chloralose (170 cc. de solution à 0,8%).

Ablation des ganglions stellaires.

Section bilatérale des nerfs pneumogastriques.

17 h. 25. Rythme cardiaque : 132.

17 h. 30. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotone V. S. 95 à 2.

18 h. Rythme cardiaque : 102.

7 mars 1935. — N° 1751.

Chien ♂ de 8,300 kg.

14 h. 25. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.

Arrachement des ganglions stellaires.

16 h. Rythme cardiaque : 126.

16 h. 45. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotone V. S. 95 à 2.

17 h. Rythme cardiaque : 126.

18 h. — 138.

18 h. 55. — 126.

31 mai 1935. — N° 1787.

Chien ♀ de 18,500 kg.

- 14 h. 20. Anesthésie au chloralose : 200 cc. de solution à 0,8 %.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Pneumographe de Paul Bert.
- 14 h. 55. R. O. C.
- 15 h. Canule trachéale; section bilatérale des nerfs pneumogastriques.
- 15 h./15 h. 20. Section bilatérale des nerfs accélérateurs.
- 15 h. 25. Rythme cardiaque : 150 (une minute).
- 15 h. 30. — 138.
- 15 h. 50. — 144.
- 15 h. 55. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. F. 1.
- 16 h. Rythme cardiaque : 144.
- 16 h. 5. — 144.
- 16 h. 10. — 144.
- 16 h. 25. — 144.
- 16 h. 40. — 144.
- 16 h. 55. — 144.
- 17 h. Injection de 70 cc. de chloralose (solution à 0,8 %).
- 17 h. 10. Rythme cardiaque : 144.
- 17 h. 25. — 144.
- 17 h. 50. — 150.

L'action de la vagotonine sur le cœur ainsi privé de son innervation extrinsèque, paraît moins régulièrement nette que celle observée sur le cœur isolé de mammifère, du moins avec les doses d'hormone employées.

De plus, lorsque le ralentissement cardiaque apparaît, il est assez tardif, comme s'il n'était pas lié à une action directe et immédiate de l'hormone sur le cœur, mais à des modifications secondaires, consécutives à l'administration de vagotonine.

Des recherches actuellement en cours, au laboratoire du professeur SANTENOISE, paraissent, en effet, indiquer une certaine coïncidence entre les modifications fonctionnelles, apparaissant tardivement après administration de vagotonine, et l'établissement d'importantes modifications de la composition chimique et des équilibres physico-chimiques du milieu humoral, modifications portant plus particulièrement sur l'acidité ionique, la réserve alcaline, la teneur en calcium et en potassium et la teneur en oxygène.

b) *Action de la vagotonine sur la motricité de l'intestin privé de son innervation extrinsèque.*

Nous avons également étudié l'action de la vagotonine sur la motricité d'anses intestinales privées de leur innervation extrinsèque.

On sait que le tube digestif reçoit une innervation extrinsèque double, tout comme le cœur : d'une part, il reçoit l'innervation parasympathique dynamogénique, par l'intermédiaire des vagues, tout au moins en ce qui concerne la partie supérieure du tractus digestif, puisque l'on sait que, pour la partie inférieure du gros intestin, le pneumogastrique cède ses fonctions motrices au nerf érecteur sacré; d'autre part, l'innervation sympathique inhibitrice est assurée par les fibres nerveuses sympathiques d'origine médullaire, thoraciques et lombaires, qui, après être passées par la chaîne sympathique, s'assemblent pour former les nerfs splanchniques.

Une partie des fibres sympathiques, celles qui proviennent des nerfs lombaires par l'intermédiaire des rami communicantes, est désignée par LANGLEY sous le nom de nerf splanchnique inférieur, pour leur trajet qui précède le ganglion mésentérique inférieur.

Toutefois, cette description schématique ne semble pas

être valable pour la totalité du tractus digestif : il n'a pas été possible, en effet, de mettre en évidence cette double innervation pour tous les segments du tube digestif.

En particulier, en ce qui concerne la partie supérieure, l'œsophage, il semble que l'excitation des fibres sympathiques correspondantes ne soit suivie d'aucun effet moteur visible (INAOKA, 1924); l'innervation extrinsèque étant, là, représentée uniquement par les fibres parasympathiques vagues.

L'influence tonique exercée par les centres de l'innervation extrinsèque de l'intestin a été mise en évidence par W. B. CANNON (1906-1907) : il étudia le transit intestinal à l'aide des rayons X, chez les animaux ayant subi préalablement la section soit des vagues, soit des splanchniques. Il put constater chez l'animal, auquel on administrait un repas contenant des matières protéiques, que le transit était notablement accéléré lorsque les nerfs splanchniques étaient sectionnés; par contre chez les animaux à vagues sectionnés, le transit était notablement ralenti.

Le tonus des centres vagues semblait d'ailleurs nettement dominer celui des centres sympathiques, puisque, chez les animaux à splanchniques et vagues coupés, le transit se montra plus lent que chez les animaux normaux.

Quoi qu'il en soit de la systématisation et de la répartition topographique dans les territoires innervés par chacun des deux systèmes nerveux de la vie végétative, il nous a paru suffisant, dans nos expériences chez le chien, afin de supprimer l'innervation du segment intestinal dont nous désirions explorer la motricité, de pratiquer la section des voies principales de cette innervation, à savoir, d'une part, des troncs vago-sympathiques au cou et, dans quelques cas des nerfs sacrés dans le bassin, et d'autre part, des deux nerfs splanchniques, en même temps que l'ablation du ganglion mésentérique inférieur.

La section des nerfs pneumogastriques était pratiquée au cou.

Les nerfs splanchniques étaient abordés par la voie postérieure, suivant la technique que nous avons déjà décrite à propos de l'inscription du volume rénal. Les nerfs splanchniques étaient soigneusement préparés au-dessus des capsules surrénales et sectionnés le plus haut possible.

L'incision médiane abdominale, en même temps qu'elle servait pour aborder l'anse intestinale choisie, permettait de pratiquer la résection du plexus mésentérique inférieur, près de la partie terminale de l'aorte abdominale.

Dans un certain nombre d'expériences, nous avons, en plus, pratiqué également la section des deux nerfs érecteurs de ECKARDT. Dans ce but, on soulève et on repère les plexus périvésicaux, formés par la jonction des nerfs hypogastriques et des nerfs sacrés. En suivant ces derniers vers la profondeur, vers leur origine sacrée, on arrive assez facilement à les isoler et à les sectionner en totalité. Cependant, nous nous sommes abstenus le plus souvent de cette opération complémentaire, nous contentant alors de l'inscription des mouvements d'une partie seulement de l'iléon, généralement de son segment supérieur.

La pression artérielle était enregistrée au moyen d'un kymographe de Ludwig. En même temps, comme nous faisons toujours dans le cas d'inscription de mouvements intestinaux, nous inscrivons les mouvements respiratoires au moyen d'un pneumographe de Paul Bert.

*
* *

L'administration de vagotonine paraît assez régulièrement suivie d'une élévation du tonus et d'un accroissement net de l'amplitude des contractions des anses intestinales

privées au préalable, de leur innervation extrinsèque, comme le montre bien l'exemple suivant :

9 février 1935. — N° 1740.

Chien ♀ de 16,900 kg.

14 h. 20. Anesthésie au chloralose (170 cc. de solution à 0,8 %) : sommeil calme après 5'.

Section bilatérale des splanchniques, par la voie postérieure; surrénalectomie bilatérale.

Inscription des mouvements intestinaux : côlon-iléon (partie moyenne).

Pneumographe de Paul Bert.

16 h. 10. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques.

16 h. 40. Les contractions intestinales sont bien régulières.

17 h. 25. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 et 2.

7' après cette injection, la pression commence à baisser régulièrement; les contractions intestinales s'amplifient nettement.

18 h. 25. Les contractions intestinales sont toujours intenses : pour éliminer l'hypothèse d'une augmentation du tonus intestinal due à l'hypoglycémie, on injecte par voie intraveineuse 2,50 gr. de glucose en solution dans 50 cc. de sérum physiologique : les contractions sont toujours aussi fortes après cette injection.

Toutefois, il y a lieu de noter, là encore, que les modifications de l'activité motrice de l'intestin n'apparaissent que longtemps après l'injection de vagotonine (une heure à une heure quinze).

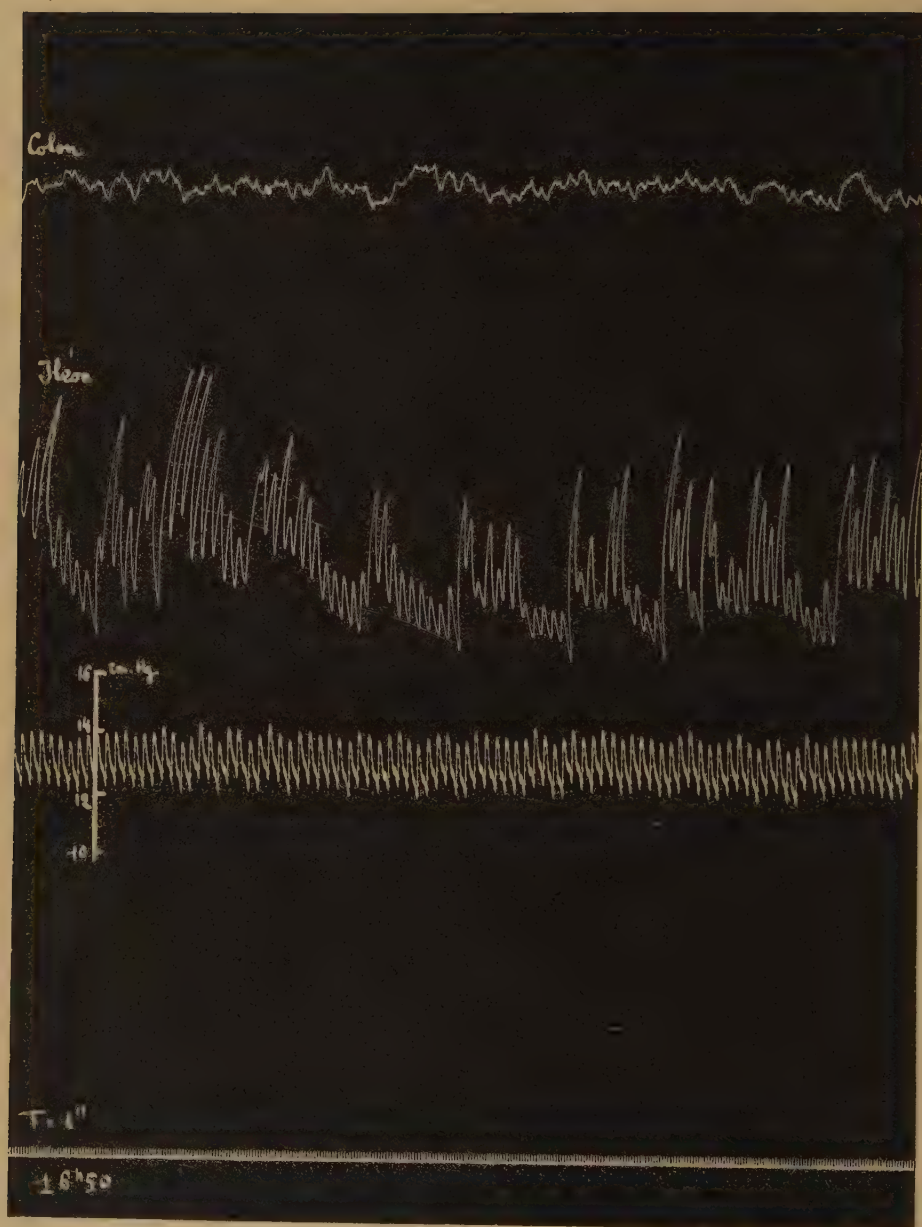
Il paraît donc difficile d'attribuer ces effets à une action directe et immédiate de la vagotonine sur l'intestin et il paraît plus rationnel de les attribuer aux modifications du milieu humoral, qui s'établissent progressivement à la suite de l'administration de l'hormone.

III. — Preuves de l'importance des effets centraux de la vagotonine.

Les faits précédemment rapportés, concernant l'action de la vagotonine sur quelques organes isolés ou privés de leur innervation extrinsèque, paraissent indiquer, du fait de leur inconstance et du fait du caractère tardif de leur apparition que ce n'est pas essentiellement à une action périphérique, portant directement sur les organes, que l'on peut attribuer tous les effets de la vagotonine sur le tonus organo-végétatif.

Il est probable que l'action directe de la vagotonine, au moins en ce qui concerne le cœur et l'intestin, c'est-à-dire d'organes possédant un système nerveux rattachable au système entérique de GASKELL, est loin d'être négligeable; il semble, néanmoins que les effets tardifs observés doivent être attribués, ainsi que nous l'avons précédemment exposé, non pas à une action directe de l'hormone sur les organes végétatifs, mais plus probablement aux modifications des équilibres humoraux qu'entraîne l'administration de vagotonine.

C'est pourquoi, pour préciser la localisation du principal lieu d'action de la vagotonine, nous avons cherché à réaliser



TRACÉ XXV

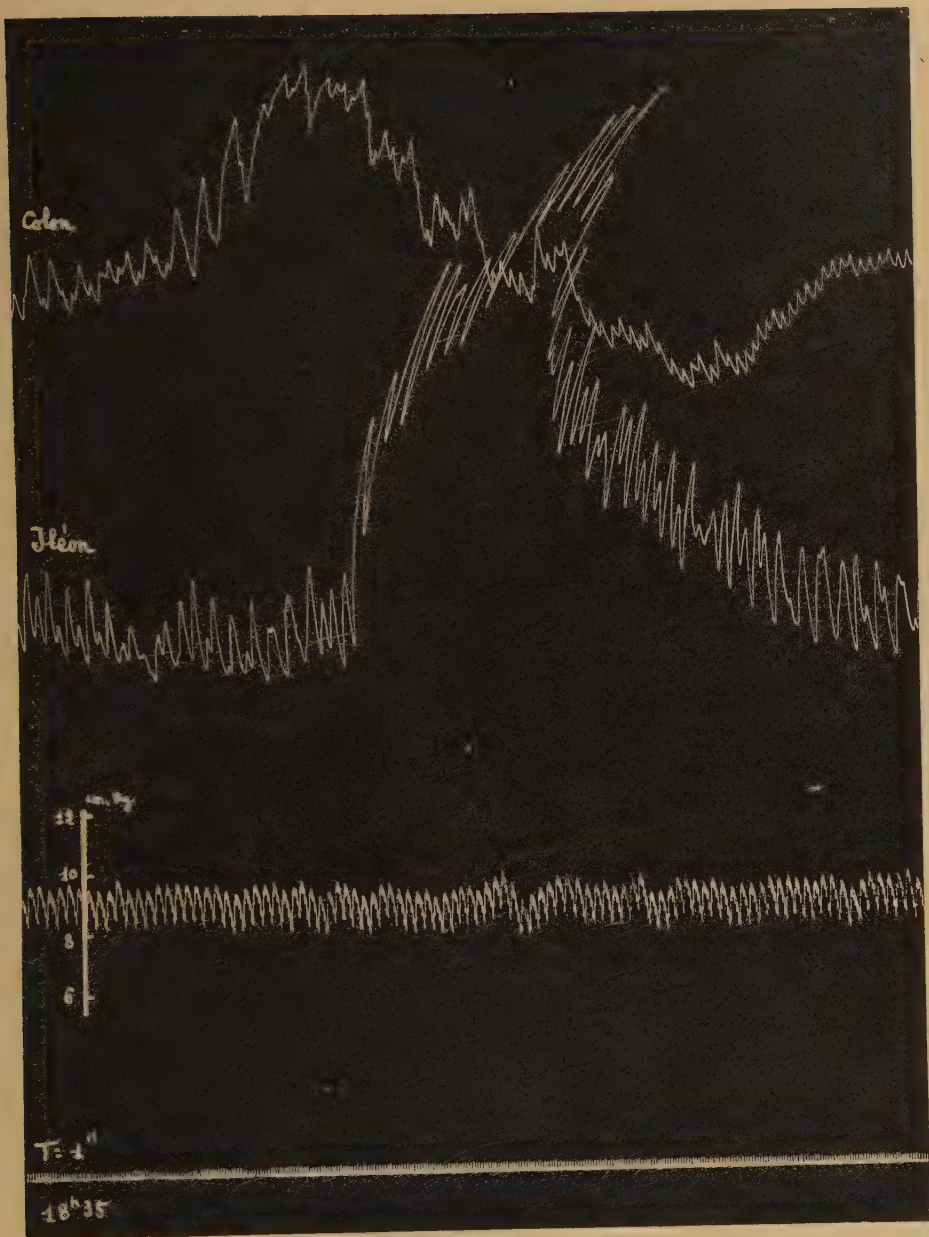
9 février 1935. — N° 1740.

Chien♀ de 16,900 kg.

Section bilatérale des nerfs splanchniques et pneumogastriques.

Surrénalectomie bilatérale.

16 h. 50. Tonus et contractions intestinales avant injection de vagotonine.



TRACÉ XXVI.

Même animal.

18 h. 35. 1 h. 10' après administration de vagotonine, les contractions de l'intestin sont beaucoup plus intenses.

des conditions expérimentales permettant d'éliminer toute action périphérique de la vagotonine, de même que toute action périphérique des modifications du milieu humoral. Deux méthodes permettent cette discrimination des effets périphériques et des effets centraux des actions pharmacodynamiques; la méthode de la tête irriguée de HEYMANS et la méthode de la patte irriguée de DÉLÉZENNE.

Bien que nous ayons réalisé un certain nombre d'expériences de tête irriguée, nous ne rapporterons, dans le présent travail, que le résultat de nos recherches avec la technique de la patte irriguée.

En effet, nos premières expériences de tête irriguées ont été effectuées selon la première technique de HEYMANS; et comme, depuis cette époque, TOURNADE d'une part et HEYMANS d'autre part, ont montré que cette technique n'établissait pas une séparation absolue entre le tronc de l'animal et la tête irriguée, nous estimons que nos expériences, bien qu'assez nettes, ne sauraient apporter la démonstration absolue de l'importance des effets centraux de la vagotonine.

Par contre, en modifiant légèrement les techniques classiques de patte irriguée et en employant un procédé plus simple que celui décrit par R. GAYET, on peut irriguer un membre avec du sang d'un donneur n'ayant pas reçu de vagotonine et en laissant ce membre en connexion avec les centre nerveux, étudier les effets de la vagotonine administrée à l'animal perfusé, de telle façon que l'hormone agisse uniquement sur ses centres nerveux et non à la périphérie.

Dans ces conditions, on élimine toute possibilité d'action directe de la vagotonine ou des modifications du milieu humoral au niveau des vaisseaux, tandis que l'on conserve

intacte la régulation neuro-vasculaire qui, elle, peut être influencée par la vagotonine administrée.

*
* *

Donc, pour étudier les variations vaso-motrices dans la patte postérieure du chien sans être gênés par les variations concomitantes de la pression artérielle générale, nous avons recouru à l'artifice dont le principe a été indiqué par DÉLÉZENNE. Il consiste à irriguer la patte postérieure du chien, préalablement séparée du tronc et isolée circulatoirement du reste de l'animal tout en respectant soigneusement l'innervation qu'elle en reçoit, par un congénère dont la pression artérielle sera maintenue constante. Dans ces conditions, la patte reste innervée par l'animal auquel elle appartenait, par contre elle en est isolée au point de vue circulatoire. Ni les variations de pression dans le tronc de l'animal dont la patte est irriguée, ni les substances éventuellement injectées dans le torrent circulatoire du tronc, ne peuvent produire d'effets directs dans la patte ainsi explorée. Par contre, toutes les influences nerveuses qui parviennent dans la patte, pourront produire leurs effets qui ne seront plus voilés par les variations de pression générale chez l'animal dont la patte est irriguée. Cette méthode a été d'ailleurs utilisée plus récemment par A. TOURNADE, et ses collaborateurs, ainsi que par R. GAYET et M. GUILLAUMIN dans diverses recherches physiologiques et pharmacodynamiques.

Il nous a paru en général préférable dans nos expériences, d'utiliser une technique légèrement modifiée, par M. VIDACOVITCH. En effet, nous avons pratiqué l'anastomose non point avec l'artère fémorale mais avec la partie terminale de l'aorte. Cette dernière était très soigneuse-

ment disséquée et séparée des plexus nerveux qui se trouvent sur sa face antérieure, ce qui permettait de soulever légèrement ces formations nerveuses sans les léser et de luxer légèrement en dehors le bout périphérique de l'aorte préalablement liée en amont à 2 centimètres au-dessus de sa division terminale. On anastomose ensuite, à l'aide de canules de Payr le bout cardiaque d'une carotide primitive du chien donneur, dont la taille est généralement double de celle du chien irrigué, avec le bout périphérique de l'aorte sectionnée. La même opération symétrique est pratiquée entre le bout périphérique de la veine cave inférieure de l'irrigué et le bout cardiaque de la jugulaire externe du donneur.

Pour séparer aussi complètement que possible les deux circulations générales des deux animaux, on lie tous les vaisseaux artériels et veineux en remontant jusqu'aux artères et veines rénales. On sectionne l'extrémité caecale du côlon entre deux ligatures. Enfin à la hauteur de la crête iliaque on sectionne la peau et les masses musculaires; toujours entre deux ligatures, en les divisant longitudinalement en lanières et ceci sur le pourtour de l'animal. Ainsi on obtient une préparation de « tronc postérieur irrigué ». On s'assure du parfait isolement circulatoire en injectant par voie intraveineuse à l'animal donneur une assez forte quantité d'adrénaline. Si la pression artérielle générale de l'animal à tronc postérieur irrigué reste sans variations, la séparation des deux circulations est jugée pratiquement réalisée.

Notons qu'on enregistrait simultanément, d'une part, la pression fémorale récurrente de la patte irriguée en insérant une canule de François FRANCK dans le bout périphérique de l'artère fémorale de la patte irriguée préalablement sectionnée entre deux ligatures, d'autre part la

pression carotidienne de l'animal à tronc postérieur irrigué, et enfin la pression carotidienne du donneur. Les pressions furent enregistrées à l'aide de trois kymographes de Ludwig.

On constate, dans ces conditions expérimentales, ainsi que nous l'avons signalé avec M. VIDACOVITCH, que l'administration de vagotonine est suivie d'une diminution de la pression récurrente de la patte irriguée, parallèle à la chute de la pression centrale de l'animal dont la patte est irriguée alors que bien entendu on s'est assuré que la pression du perfuseur n'avait pas variée.

On peut donc mettre en évidence, par l'étude des variations de la pression récurrente, que l'action de la vagotonine sur les centres nerveux est suivie d'une vaso-dilatation périphérique nette qui ne peut être qu'à une modification de l'action tonique des centres vaso-moteurs.

14 août 1933. — N° 1408.

Chien I (perfusé) : ♂ de 10 kg.

Chloralosé à 10 h. 45.

Inscription de la pression fémorale gauche (pression centrale).

Inscription de la pression récurrente droite (pression fémorale périphérique de la patte droite irriguée).

Chien II (perfuseur) : ♂ de 11 kg.

Chloralosé à 14 h. 30.

Inscription de la pression fémorale gauche.

Anastomose, au moyen des canules de Payr, des vaisseaux iliaques de la patte droite du chien I, perfusé, avec les vaisseaux carotidiens du chien II, perfuseur.

18 h. 20. Chien perfusé :

Pression centrale : 15,4/13,4 cm. Hg.

Pression récurrente de la patte irriguée : 9,4 cm. Hg

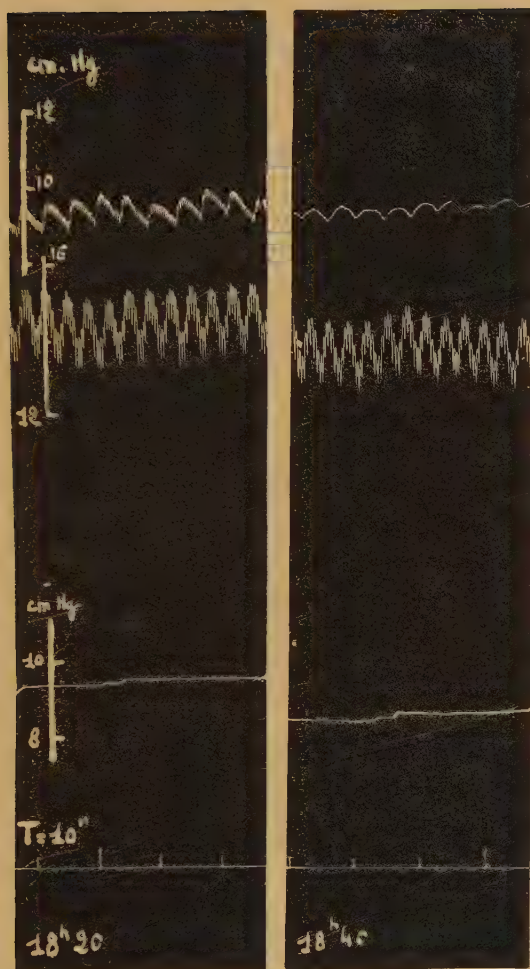
18 h. 22. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 à 2 au chien dont la patte est perfusée.

18 h. 40. Chien perfusé :

Pression centrale : 14,6/13 cm. Hg.;

Pression récurrente de la patte irriguée : 8,6 cm. Hg

La pression du chien perfuseur n'a pas varié.



TRACÉ XXVII

14 août 1933. — N° 1408.

De haut en bas :

- pression centrale du donneur;
- pression centrale du récepteur;
- pression récurrente de la patte irriguée du récepteur.

18 h. 20. Avant injection de vagotonine.

18 h. 40. Après injection de vagotonine au chien dont la patte est irriguée la pression récurrente de la patte irriguée a baissé, sans que la pression centrale du donneur ait varié.

IV. — Part respective du sympathique et du parasympathique dans les modifications du tonus organo-végétatif provoquées par la vagotonine.

L'importance de l'action centrale de la vagotonine sur la régulation du tonus organo-végétatif étant ainsi établie, il y avait naturellement lieu de se demander si les manifestations organo-végétatives observées, traduisant une prédominance du parasympathique sur le sympathique, étaient la conséquence d'une augmentation du tonus parasympathique central ou d'une diminution du tonus sympathique central.

Comme il est relativement aisé d'éliminer au niveau de certains organes soit le sympathique, soit le parasympathique, en respectant l'innervation antagoniste, le fait pouvait paraître d'une étude relativement simple.

Toutefois, bien que présentant une valeur démonstrative apparemment schématique, les expériences que nous apportons sur ce point, ne sont pas absolument cruciales, car, ainsi que nous l'avons vu précédemment, il y a lieu de tenir compte des effets qu'exerce la vagotonine au niveau des organes périphériques eux-mêmes.

Néanmoins, étant donné la prédominance considérable des effets centraux, les faits que nous avons observés nous paraissent devoir être signalés.

Ils indiquent que l'action centrale de la vagotonine paraît porter à la fois sur le tonus parasympathique et le tonus sympathique : il y a accroissement du tonus parasympathique et diminution du tonus sympathique.

La conclusion que l'on peut ainsi tirer de l'examen des faits ci-dessous rapportés, concernant l'action de la vagotonine sur le tonus parasympathique et le tonus sympathique sont confirmés, ainsi que nous le verrons dans un

chapitre suivant, par l'étude de l'action de cette hormone sur l'excitabilité réflexe végétative, qui montre une augmentation des effets empruntant la voie efférente parasympathique et une diminution des effets empruntant une voie efférente sympathique.

A. — ÉTUDE DE L'ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'ACTIVITÉ FONCTIONNELLE D'ORGANES PRIVÉS DE L'INFLUENCE TONIQUE PARASYMPATHIQUE.

Nous avons étudié l'action de la vagotonine sur le rythme cardiaque chez l'animal à accélérateurs sectionnés et sur la motricité intestinale chez l'animal à nerfs splanchniques sectionnés.

1° Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque chez l'animal à nerfs accélérateurs sectionnés.

Nous avons précédemment rappelé que la part de l'innervation cardiaque extrinsèque sympathique est représenté par les fibres nerveuses d'origine bulbo-médullaire et nous avons insisté sur la complexité de leurs voies extracardiaques. Néanmoins, il est relativement aisé d'éliminer la plus grande majorité de ces fibres en pratiquant l'arrachement des ganglions étoilés suivant la technique que nous avons décrit à propos de la méthode employée pour supprimer l'innervation extracardiaque en totalité.

Rappelons toutefois que d'après certains auteurs, et d'après L. IUNG, T. TAGAND et M. PIERRE (1934) un certain nombre de fibres accélératrices cardiaques, empruntent, chez le chien, la voie vagale. Il est certain que dans nos expériences, ces fibres ne pouvaient être éliminées sans supprimer en même temps l'innervation vagale. Néan-

moins il nous semble que le rôle de ces fibres, dans nos expériences en particulier, ne pouvaient être importants. Outre que leur présence dans le trajet intrathoracique des vagues, d'après les auteurs mêmes qui l'ont décrit, ne paraît pas absolument constant, leur nombre est certainement insignifiant par rapport des autres fibres sympathiques accélératrices, que notre technique a permis d'éliminer en totalité. En tous cas, ce n'est certainement pas leur présence qui permettrait d'expliquer nos résultats expérimentaux.

Les exemple suivants montrent bien l'action cardio-moderatrice de la vagotonine chez l'animal à nerfs accélérateurs sectionnés :

7 décembre 1934. — N° 1683.

Chien ♀ de 10,500 kg.

- 14 h. Anesthésie au chloralose.
 Inscription de la pression carotidienne gauche au
 moyen d'un kymographe de Ludwig.
 R. O. C.
 Ablation des ganglions stellaires.
- 17 h. 45. Chloralose : 60 cc.
- 19 h. Rythme cardiaque : 126.
- 19 h. 30. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagoto-
 nine V. S. 95 à 2.
- 19 h. 45. Rythme cardiaque : 102.

7 février 1935. — N° 1738.

Chien ♂ de 10,500 kg.

- 14 h. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig.
R. O. C.
Ablation des ganglions stellaires.
- 16 h. 30. Chloralose : 90 cc.
- 17 h. 20. Rythme cardiaque : 138.
- 17 h. 25. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagoto-
nine V. S. 95 s 2.
- 17 h. 50. Rythme cardiaque : 138.
- 18 h. 15. — 126.
- 18 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg de vagotonine
V. S. 95 s 2.
- 19 h. 20. Rythme cardiaque : 120.

24 mai 1935. — N° 1784.

Chien ♂ de 8 kg.

- 15 h. Anesthésie au chloralose (30 cc. de solution à
0,8 %).
Inscription de la pression carotidienne gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 15 h. 30. Rythme cardiaque : 144.
R. O. C. : 24/11.
- 15 h. 50 à 16 h. 5. Section des nerfs accélérateurs; arrache-
ment des ganglions stellaires.
- 16 h. 15. Rythme cardiaque : 102 par minute.
- 16 h. 35. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V. F. 1.
- 17 h. Rythme cardiaque : 78 par minute.
- 17 h. 10. — 72 par minute, donc ralentis-
sment cardiaque très net.

*2^o Action de la vagotonine sur la motricité intestinale
chez l'animal à nerfs splanchniques sectionnés.*

Dans le domaine intestinal, la suppression de l'innervation parasympathique peut être réalisée relativement facilement par la section des nerfs splanchniques, bien que celle-ci entraîne la suppression de quelques fibres parasympathiques.

En effet, l'existence de l'innervation extrinsèque double du tube digestif, à caractères anatomiques et morphologiques bien différenciés, suivant le schéma classique, peut faire paraître la tâche relativement aisée quand il s'agit de supprimer soit l'un, soit l'autre des deux parties du système nerveux entrant en jeu.

Il suffirait, en effet, de sectionner soit les nerfs splanchniques pour réduire l'innervation extrinsèque intestinale aux seuls éléments parasympathiques, soit les nerfs pneumogastriques pour éliminer la totalité des fibres d'origine parasympathique.

Des arguments multiples peuvent être invoqués en faveur de la présence simultanée tant dans les nerfs pneumogastriques que dans les nerfs splanchniques, de fibres antagonistes.

C'est ainsi que l'excitation du nerf pneumogastrique peut provoquer, soit des effets dynamogéniques, soit des effets de relachement au niveau du cardia, suivant l'état fonctionnel de l'organe : si, au moment de l'excitation du vague, le tonus du cardia est faible, c'est-à-dire si l'organe est en état de relachement, l'excitation est suivie d'une contraction ; si, par contre, le cardia est bien fermé, l'excitation du pneumogastrique en provoque l'ouverture (LANGLEY 1898-1899).

Au niveau de l'estomac et du pylore, on rencontre des phénomènes du même ordre : si l'excitation du vague produit le plus souvent une contraction, l'inverse se produit également (LANGLEY, CARLSON, 1922).

L'effet vagal sur le pylore est également inverse suivant que celui-ci est contracté ou relâché.

La même remarque s'impose en ce qui concerne l'intestin : l'action dynamogénique de l'excitation vagale, chez le chien, est précédée d'une inhibition (MORAT, BECHTEREF et MISLAWSKY, BAYLISS et STARLING, etc.), ce qui a fait admettre la présence, dans le vague de fibres aussi bien inhibitrices que dynamogéniques.

De même, en ce qui concerne la partie sympathique de l'innervation extrinsèque de l'intestin, l'excitation du nerf splanchnique détermine ordinairement, après une contraction primaire, une inhibition nette (LUDWIG, 1853; PFLUGER, 1855-1857; BRAAM-HOUCKGEEST, LANGLEY et ANDERSON, 1895; BAYLISS et STARLING, 1901).

D'autre part, SCHIFF (1862), MORAT (1893), DIXON (1902) etc., ont observé que l'excitation du splanchnique détermine des effets dynamogéniques au niveau de la musculature gastrique.

De même CARLSON (1922) observe aussi bien de l'inhibition que la contraction au niveau de l'intestin après excitation du splanchnique et il estime, en raison de tous ces faits, que les nerfs viscéraux sont des voies d'association complexes, reliant les centres réflexes cérébro-spinaux, plutôt que des nerfs relativement simples, tels que les nerfs squelettiques efférents.

Enfin, si nous ajoutons que certains auteurs, et en particulier KEN KURÉ, décrivent dans les nerfs splanchniques, des fibres nerveuses dynamogéniques intestinales, d'origine thoracique et lombaire, passant par les racines rachidiennes postérieures, groupés sous la dénomination de

fibres « parasymphathiques spinales » par cet auteur, nous voyons combien, en réalité est complexe la constitution anatomo-physiologique des nerfs de l'intestin.

Néanmoins, on peut admettre que la suppression des splanchniques élimine en très grande partie, sinon en totalité, l'élément sympathique de l'innervation intestinale. A l'appui de cette opinion, citons l'observation déjà ancienne de BRAAM-HOUCKGEEST qui démontre que la section préalable des splanchniques rend l'action excitomotrice du pneumogastrique plus efficace au niveau de l'intestin.

Le caractère même des modifications que l'on observe, après administration de vagotonine, dans l'activité motrice intestinale chez l'animal à splanchniques sectionnés, plaide en faveur de l'idée que l'action observée ne peut pas être due à une modification fonctionnelle du seul élément sympathique de l'innervation extrinsèque intestinale.

En effet, comme le montre bien l'exemple suivant, l'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation nette et rapide du tonus et de la motricité de l'iléon :

7 février 1935. — N° 1737.

Chien ♂ de 11,400 kg.

10 h. 40. Anesthésie au chloralose (120 cc. de solution à 0,8 %).

10 h. 55. L'animal ne dort pas très bien : chloralose : 40 cc.

11 h. 10. Sommeil calme.

Section bilatérale des nerfs splanchniques par la voie postérieure.

14 h. Chloralose : 110 cc.

14 h. 15/16 h. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Ouverture de l'abdomen : introduction d'un ballonnet dans l'iléon; inscription des mouvements intestinaux.

15 h. 30. Excitations du nerf de Hering :

E. B. : 8-20"	} Effets vaso-dilatateurs croissants;
E. B. : 7-20"	
E. B. : 6-20"	} Apparition de la cardio-modé-
E. B. : 5-20"	
E. B. : 4-20"	Effet cardio-modérateur net; il existe un effet intestino-moteur minime.

16 h. 15. Injection intraveineuse de 1mgr./kg. de vogotonine V. S. 95 à 2.

On inscrit régulièrement la pression et les mouvements de l'iléon.

16 h. 45 Ex. du nerf de Hering :

E. B. : 4-20" : augmentation nette de l'effet cardio-modérateur et de l'effet intestino-moteur.

17 h. 25. Le tonus de l'iléon s'est très nettement élevé; les mouvements sont plus amples et plus fréquents.

Exc. du nerf de Hering :

E. B. : 4-20"	}	Effet cardio-modérateur très aug-
		menté;
		Effet intestino-moteur également très augmenté.

3° Action de la vagotonine sur le tonus vaso-moteur après élimination du sympathique.

L'intensité et la netteté des effets de la vagotonine sur le tonus vaso-moteur, devaient faire penser à étudier la part revenant essentiellement au parasympathique, en éliminant le sympathique.

L'expérience pouvait paraître simple : il suffirait, en éliminant le sympathique par la sympathectomie, suivant

la méthode décrite par CANNON, d'étudier le tonus vasomoteur, soit à l'aide de la méthode de la mesure de la pression récurrente, en perfusant ou non les organes étudiés, sous pression constante, soit à l'aide de la méthode oncographique.

Mais nous avons été arrêté dans la réalisation de ces divers types d'expériences par les discussions auxquelles a donné lieu, au cours de ces dernières années, le problème de l'innervation vaso-motrice des membres et d'une série d'organes.

En effet les recherches de N. E. FREEMANN et A. ROSENBLUETH (1932), A. ROSENBLUETH et W. B. CANNON (1934) semblaient montrer que chez le chat total sympathectomisé suivant la technique de W. B. CANNON, LEWIS et BRITTON (1927) l'excitation centripète du nerf aortique-dépresseur déterminerait encore des réactions de vaso-dilatation et que l'excitation centripète du nerf sciatique provoquait encore de la vaso-contriction. Ces auteurs ont conclu à l'intervention probable chez ces animaux d'un système vaso-dilatateur non sympathique et spinal postérieur.

Ceci cadrerait d'ailleurs bien avec les observations déjà anciennes de W. M. BAYLISS (1908), de FOFANOW et CHALUSSOW (1913) et de MARTIN et MENDENHALL (1915) qui purent mettre en évidence la persistance d'effets réflexes vasodépresseurs par excitation du nerf dépresseur après suppression de l'innervation sympathique dans les territoires vasculaires où cette opération est réalisable (au niveau de la glande sous-maxillaire ou l'on élimine l'innervation sympathique par suppression du sympathique cervical, et au niveau des pattes postérieures chez le chien après section de la chaîne sympathique abdominale).

Tout récemment d'ailleurs TOURNADE et MALMÉJAC (1933) confirmèrent ces faits en ce qui concerne les effets vasodépresseurs déclenchés par excitation du nerf de

Héring. En irriguant la patte postérieure du chien par un congénère, ce qui permet d'éviter les variations passives du volume du membre sous l'influence des changements de pression qui accompagnent et suivent l'excitation de nerfs dépresseurs et qui peuvent masquer plus ou moins la réaction qu'on attend et en inscrivant la courbe volumétrique des masses musculaires, ils ont pu mettre en évidence que, même quand on extirpe toute la chaîne sympathique abdominale du troisième ganglion lombaire au dernier ganglion sacré du côté de la patte irriguée, en éliminant ainsi l'innervation sympathique de la patte, le membre augmente néanmoins de volume sous l'influence d'une hypertension au niveau du sinus carotidien ou de la faradisation du nerf de Héring.

Or, ces résultats, qui paraissaient nets et concordants, non seulement ne purent être confirmés par les auteurs qui ont cherché à les vérifier (SCHNEIDER, 1934, avec la technique de la « Thermostromuhr », ROSENBLUETH et CANNON 1934 qui utilisèrent la même technique plethysmographique de la patte que les auteurs français) mais encore les recherches récentes de Z. M. BACQ, L. BROUHA et C. HEYMANS (1934) semblent montrer chez le chien totalement sympathectomisé par excision des deux chaînes ganglionnaires, les excitations du sinus carotidien ne déclenchent plus aucun effet sur la pression artérielle. De même, la section des quatre nerfs frénateurs de la pression artérielle ne provoque pas d'hypertension artérielle chez le chien totalement sympathectomisé et à vagues coupées : ces faits démontrent que toutes les voies centrifuges vasomotrices intervenant dans les modifications de la pression artérielle générale et déclanchées par les réflexes sino-carotidiens passent par la chaîne sympathique. Ces expériences d'après les mêmes auteurs permettent d'exclure chez le chien l'intervention des voies vaso-motrices d'ori-

gine médullaire postérieure dans les réflexes sino-carotidiens affectent la pression artérielle générale.

Toutefois, Z. M. BACQ, L. BROUHA et C. HEYMANS admettent que chez chat totalement sympathectomisé, les résultats sont un peu différents. Si la sympathectomie totale ou abdominale supprime les réflexes vasomoteurs d'origine sino-carotidienne dans le territoire vasculaire des pattes postérieures du chat, ces réflexes persistent dans l'aire vasculaire splanchnique et ne disparaissent qu'après section de la moelle thoracique en D₂ ou D₃. Les auteurs admettent que chez le chat totalement sympathectomisé les fibres nerveuses vasomotrices efférentes responsables de ces effets réflexes ne passent pas, par les chaînes ganglionnaires sympathiques vertébrales, mais rejoignent les vaisseaux splanchniques par une autre voie.

Si les faits que nous venons de relater se vérifient, il semble bien que la sympathectomie totale suivant la méthode de CANNON, au moins chez le chien, supprime en totalité non seulement les voies sympathiques centrifuges mais encore et aussi toutes les voies parasympathiques efférentes mises en jeu dans les réflexes d'origine aortique et sinocarotidienne. Il en résulte, qu'au moins chez le chien, il est bien difficile sinon impossible par l'ablation des chaînes sympathiques d'éliminer la part du sympathique dans les effets toniques exercés par la vagotonine sur la pression artérielle sans supprimer en même temps la totalité des voies parasympathiques vasomotrices.

B. — ÉTUDE DE L'ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'ACTIVITÉ FONCTIONNELLE D'ORGANES VÉGÉTATIFS PRIVÉS DE L'INFLUENCE TONIQUE PARASYMPATHIQUE.

L'étude des effets de la vagotonine sur l'activité fonctionnelle des organes végétatifs après élimination de

l'innervation parasympathique de ces organes est aisément réalisable en ce qui concerne le cœur.

Pour l'intestin, la section des nerfs pneumogastriques et des nerfs de ECKHARD ne suffit pas à éliminer toutes les fibres parasympathiques, puisqu'alors certaines sont conservées dans les nerfs splanchniques.

On aurait pu penser, au moins pour certains domaines, à tenter l'élimination des effets parasympathiques par atropinisation préalable : les données actuelles, concernant l'action de l'atropine, et tout particulièrement son action sur les organes végétatifs eux-mêmes ne permettent plus de tirer des expériences effectuées après atropinisation, des conclusions schématiques.

Aussi avons-nous renoncé, au cours de ces recherches, à l'emploi de l'atropine.

En ce qui concerne le tonus vaso-moteur, il nous a paru possible d'éliminer l'action tonique parasympathique en éliminant les influx qui concourent à maintenir ce tonus, c'est-à-dire des influx transmis aux centres par les deux nerfs de Cyon et les deux nerfs de Héring.

Il est en effet impossible d'éliminer avec certitude, au niveau d'un domaine vasculaire déterminé, la totalité des nerfs parasympathiques vaso-moteurs.

*1° Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque
chez l'animal à nerfs pneumogastriques sectionnés.*

Chez les animaux à vagues préalablement sectionnés, L. MERKLEN, R. GRANDPIERRE et M. VIDACOVITCH (1) ont montré que l'on observe, après injection de vagotonine, un ralentissement notable du rythme cardiaque, qu'ils

(1) L. MERKLEN, R. GRANDPIERRE et M. VIDACOVITCH : *Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque*, (C. R. Soc. Biol., 3 février 1934, t. CXV, p. 475.)

attribuent à l'influence de la vagotonine sur le tonus sympathique.

Voici quelques chiffres provenant d'expériences effectuées chez le chien et chez le lapin.

Chiens.

DATE de l'expérience	N°	POIDS en kg.	QUAN- TITÉ par kg.	RYTHME avant	RYTHME APRÈS				
					1/4 h.	1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.
<i>V. I. 13</i>									
27/2/29	309	15	4 mgr.	210	—	—	210	—	180
<i>D. S. 72</i>									
20/1/31	701	5,400	1 cgr.	198	192	180	162	—	—
<i>D. S. 101</i>									
25/2/31	715	8,900	1 mgr.	162	—	144	—	144	—
<i>V. S. 8 c</i>									
6/5/32	1074	20	2,5 cgr.	186	186	174	—	—	—
<i>V. S. 26 c 2</i>									
7/6/32	1107	8,900	1 cgr.	210	192	—	108	—	—
20/6/32	1127	6	1 cgr.	210	180	150	—	—	—
<i>V. S. 56 c 2</i>									
24/2/33	1340	14,400	1 cgr.	282	246	—	264	—	—
<i>V. S. 63 c 2</i>									
5/9/33	1432	9	2 mgr.	126	110	—	104	—	—
<i>S. 79</i>									
22/12/33	1507	8	5 mgr.	218	—	—	—	—	180
23/12/33	1508	7,500	5 mgr.	240	—	—	—	—	192
<i>S. 90.</i>									
2/2/35	1728	14,600	5 mgr.	174	168	—	144	—	—

Lapins.

DATE de l'expérience	N°	POIDS en kg.	QUANTITÉ PAR KG.	RYTHME AVANT	RYTHME APRÈS		
					1/4 h.	1/2 h.	1 h.
V. S. 8 ♂							
19/2/32 . . .	995	2,250	1/20 mg	290	—	264	258
20/2/32 . . .	997	3,600	1/10 mg	260	244	—	—
25/2/32 . . .	1002	3,800	1/4 mg	264	—	—	240
19/5/32 . . .	1081	2,650	1/4 mg	260	—	260	240
21/5/32 . . .	1083	2,200	1/4 mg	280	210	210	—
V. S. 16 ♂							
17/2/32 . . .	991	2,850	1/10 m,	235	—	235	222
V. S. 26 ♂ 2							
22/5/32 . . .	1085	2	1/50 mg		—	—	—
10/6/32 . . .	1112	2	1/10 mg	258	240	—	—
1/7/32 . . .	1138	2,200	1 mgr.	162	140	—	—

Remarquons que l'on peut objecter à la conclusion d'une diminution du tonus accélérateur sympathique sous l'action de la vagotonine, que, dans quelques cas, l'administration de cette hormone est suivie d'un ralentissement notable du rythme cardiaque après section, non seulement des vagues, mais aussi après arrachement des accélérateurs.

Toutefois, nous avons déjà fait remarquer que ce ralentissement n'apparaît pas chez tous les animaux, qu'il ne se manifeste que très tardivement et qu'il semble coïncider avec des modifications importantes des équilibres physico-chimiques du milieu humoral, provoquées par l'administration de vagotonine.

Or, dans les expériences qui portent sur des animaux à vagues sectionnés, mais à accélérateurs intacts, le ralen-

tissement du rythme cardiaque est un phénomène régulier qui se manifeste relativement rapidement après administration de l'hormone.

*2° Action de la vagotonine sur le tonus intestinal
chez des animaux à vagues sectionnés.*

Bien qu'il soit impossible, du fait de l'existence de fibres parasympathiques dans le tronc des splanchniques, d'éliminer totalement les fibres parasympathiques innervant l'iléon par section des splanchniques, nous avons néanmoins étudié chez quelques animaux, les effets de la vagotonine sur le tonus de l'iléon chez l'animal à vagues sectionnés, ce nerf contenant la très grande majorité des fibres de l'innervation parasympathique de l'intestin.

Nous avons, dans ces conditions, observé que l'administration de vagotonine est suivie d'une élévation du tonus de l'iléon chez ces animaux, comme le montre l'exemple suivant.

6 février 1935, — N° 1735.

Chien ♀ de 12,100 kg.

14 h. 45. Anesthésie au chloralose (130 cc. de solution à : 0,8 %).

15 h. 5. L'animal ne dort pas bien : on lui injecte 60 cc. de solution de chloralose.

Inscription des mouvements intestinaux du côlon et de l'iléon (partie moyenne).

Préparation du nerf de Héring droit.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Pneumographe de Paul Bert.

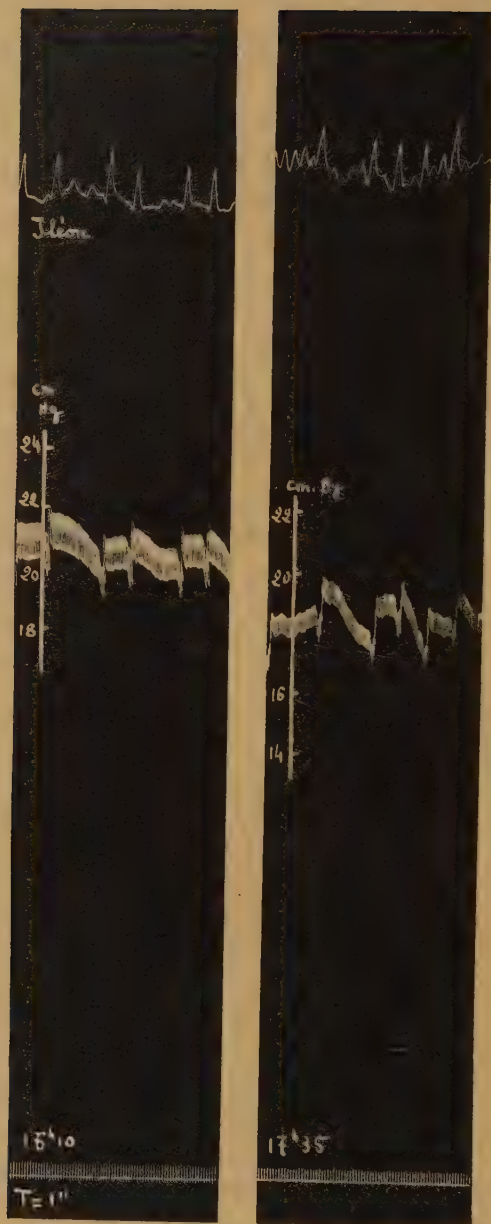
16 h. 10. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques.

Le tonus intestinal se stabilise, la motricité est peu marquée.

16 h. 35. Chloralose : 60 cc. de solution.

16 h. 45. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 et 2.

La motricité intestinale augmente progressivement, et à 17 h. 35, l'iléon présente des contractions rythmées très fortes; le tonus a nettement augmenté.



TRACÉ XXVIII

6 février 1935. — N° 1785.

Chien ♀ de 12,100 kg.

Inscription des mouvements de l'iléon.

Pression carotidienne gauche.

Nerfs pneumogastriques sectionnés.

16 h. 10. Tonus de l'iléon avant injection de vagotonine.

Même animal.

17 h. 35. Après administration de vagotonine, le tonus de l'iléon a nettement augmenté.

3° Action de la vagotonine sur le tonus vaso-moteur, après suppression des effets toniques parasymphathiques.

Il semble bien, après les travaux de H. E. HERING, E. KOCH, C. HEYMANS, etc., que l'on soit en droit de penser que, par section ou suppression temporaire des quatre freins de la pression artérielle, on élimine la plus grande partie des influx parasymphathiques d'origine réflexe, se rendant aux organes végétatifs.

C'est pourquoi, nous avons étudié les effets de la vagotonine sur le tonus vaso-moteur, en ayant éliminé, soit d'une manière définitive, par section des quatre freins, soit d'une manière temporaire par occlusion des carotides primitives, après élimination des nerfs de Cyon, les facteurs parasymphathiques du tonus vaso-moteur.

a) *Action de la vagotonine sur l'effet hypertenseur de l'occlusion des carotides primitives, chez les animaux à vagues sectionnés.* — On sait depuis MAGENDIE (1838) que l'occlusion des carotides primitives par pincement provoque des effets hypertenseurs et cardio-accélérateurs. Toutefois jusqu'à la découverte de H.-E. HERING (1923) du rôle des sinus carotidiens et des nerfs qui en émanent, dans la régulation réflexe de la pression artérielle et du rythme cardiaque, les interprétations qu'on a données du phénomène étaient diverses et pour la plupart erronées. Ainsi en particulier on a invoqué l'anémie des centres nerveux que provoque l'arrêt de la circulation dans les carotides internes, soit les modifications de pression dans la circulation cérébrale que déclanche le pincement des carotides primitives.

Or, H.-E. HERING a montré que c'est l'hypotension au

niveau des sinus carotidiens qui est responsable des effets vasculaires et cardiaques que l'on observe.

Par intermédiaire des récepteurs situés dans la paroi des sinus, la pression indosinusale déclanche des influx nerveux qui gagnent les centres par les fibres nerveuses du nerf du sinus ou nerf de HERING, branches du glosso-pharyngien. Ces influx maintiennent les centres réflexes vaso-dépresseurs et cardio-modérateurs dans un état d'excitation permanente proportionnelle à la hauteur de la pression endosinusale ainsi que l'ont montré les études des courants d'action enregistrés dans le nerf de HÉRING (BRONK et STELLA, ADRIAN, P. RYLAND, etc...). Ces réflexes dépresseurs et cardio-modérateurs sont d'ailleurs en tous points comparables à ceux que déclanche la pression au niveau de la zone réflexogène aortique (KÖSTER et TSCHERMAK, etc...), point de départ des nerfs dépresseurs de Cyon, ces derniers étant homologues des nerfs de Héring, et l'ensemble de ces nerfs constituant *les quatre nerfs frénateurs de la pression*.

Or le pincement des carotides primitives est suivi de l'hypotension au niveau des sinus carotidiens d'où diminution de la stimulation réflexe des centres vaso-dépresseurs et cardio-modérateurs. Il s'ensuit une élévation de la pression artérielle avec cardio-accélération par diminution du tonus vaso-dilatateur et libération du tonus vaso-constricteur sympathique dans le domaine vasculaire et diminution du tonus vagal cardio-modérateur et libération du tonus accélérateur — dans le domaine cardiaque — chez l'animal normal; ces effets de l'occlusion des carotides primitives sont plus ou moins atténués par la présence des nerfs du Cyon intacts dont les effets vicariants fonctionnels ont été soulignés à juste titre par H.-E. HÉRING. Ainsi pour obtenir le maximum des effets que peut produire l'occlusion temporaire des carotides,

il est nécessaire de pratiquer préalablement la section des deux nerfs de Cyon, ou, plus simplement, la section des deux troncs vagosympathiques au cou.

Notons encore que si l'on désire comparer les effets des occlusions temporaires des carotides primitives, au cours d'une expérience relativement longue, il est de nécessité absolue que l'animal soit maintenu dans les conditions d'anesthésie absolument égales, car le réveil ou l'anesthésie inégale, ou bien la réinjection de chloralose chez l'animal réveillé, peuvent produire à eux seuls des différences dans les effets hypertenseurs de l'occlusion (C. HEYMANS, etc...).

* * *

L'administration de vagotonine est régulièrement suivie d'une diminution des effets hypertenseurs provoqués par l'occlusion temporaire des carotides primitives, chez les animaux à vagues sectionnés, tant chiens que lapins, comme le montrent bien les exemples suivants :

8 avril 1935. — N° 1764.

Chien ♀ de 9,500 kg.

- 14 h. 30. Anesthésie au chloralose : 100 cc. de solution à 0,8 %).
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Pneumographe de Paul Bert.
- 15 h. 15. Section des nerfs pneumogastriques au cou; canule trachéale.
On laisse l'animal reposer un certain temps, afin d'obtenir un rythme respiratoire régulier.
- 17 h. Ligature de la carotide interne gauche; ligature et section du nerf de Hering droit.
- 17 h. 30. Pincement de la carotide primitive droite (1'). —
Relâchement : hypertension artérielle considérable.
- 17 h. 50. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. F. 1.
- 18 h. 10. Pincement de la carotide primitive droite (1'). —
Relâchement : diminution très nette de l'hypertension provoquée par le pincement.

5 juin 1935. — N° 1788.

Chien ♀ de 5 kg.

14 h. 20. Anesthésie au chloralose (55 cc. de solution à 0,8 %).

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 40. R. O. C. : 22/14.

14 h. 45. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques.

15 h. 30. Pincement des carotides primitives au cou (80") :
Effet hypertenseur considérable.

Désocclusion.

15 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. F. 1.

16 h. 10. 30' après vagotonine :

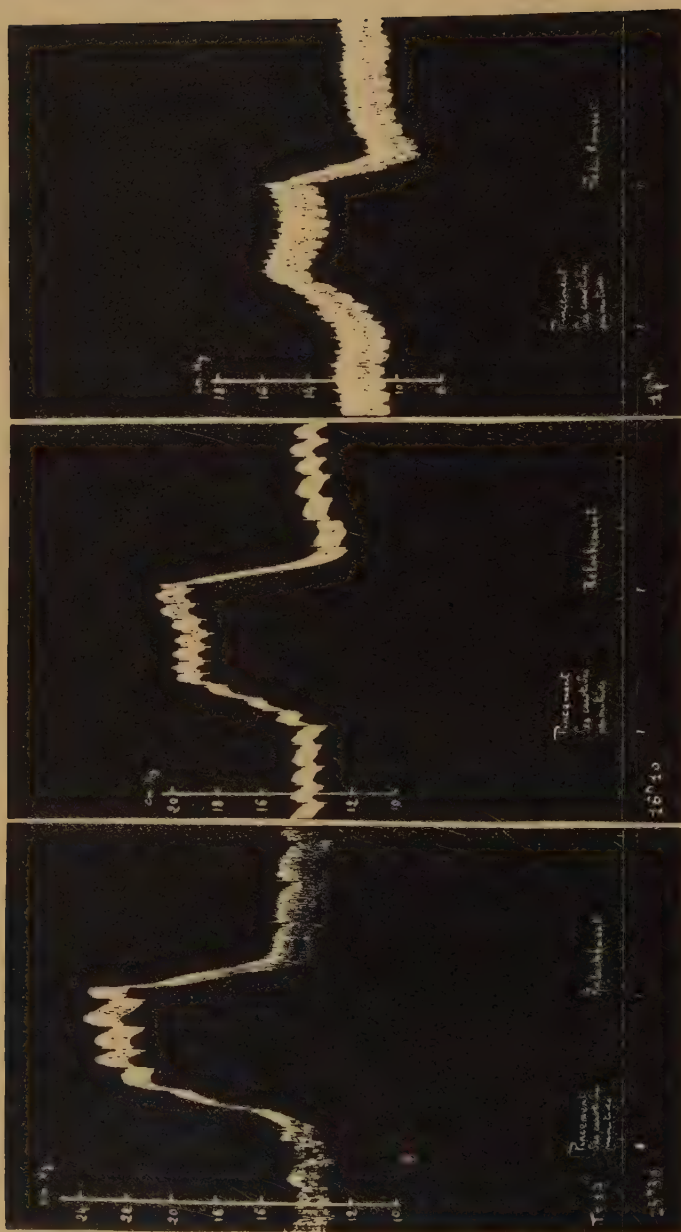
Pincement des carotides primitives (80") : l'effet hypertenseur est nettement diminué.

Désocclusion.

17 h. 1 h. 20' après vagotonine :

Pincement des carotides primitives (80") : diminution considérable de l'effet hypertenseur.

Relâchement.



5 juin 1935. — N° 1788.

Chien ♀ de 5 kg.

Section des nerfs pneumogastriques
à 14 h. 45.

15 h. 30. Pincement des carotides.
Relâchement.

TRACÉ XXIX

Même animal.

16 h. 40. Pincement des carotides,
30' après injection de
vagotonine : diminution
nette de l'effet vaso-
constricteur.

Même animal.

17 h. Pincement des carotides,
1 h. 20' après injection de
vagotonine, diminution
considérable de l'effet hypertenseur

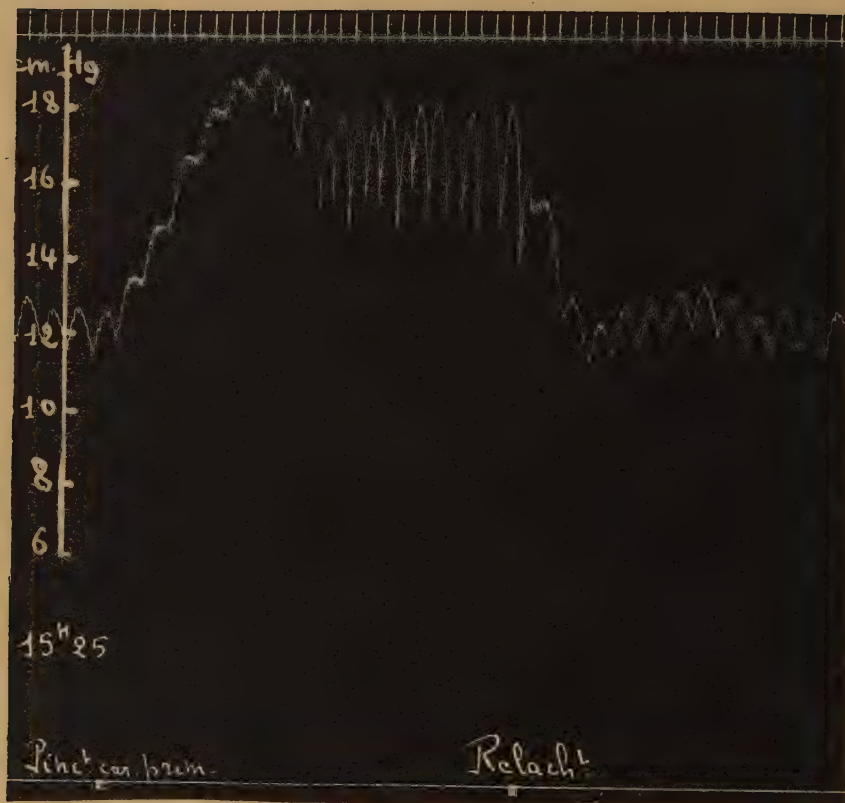
21 mai 1932. — N° 1083.

Lapin ♂ de 2,200 kg., sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne droite, au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Nerfs de Cyon et nerfs pneumogastriques sectionnés au cou.

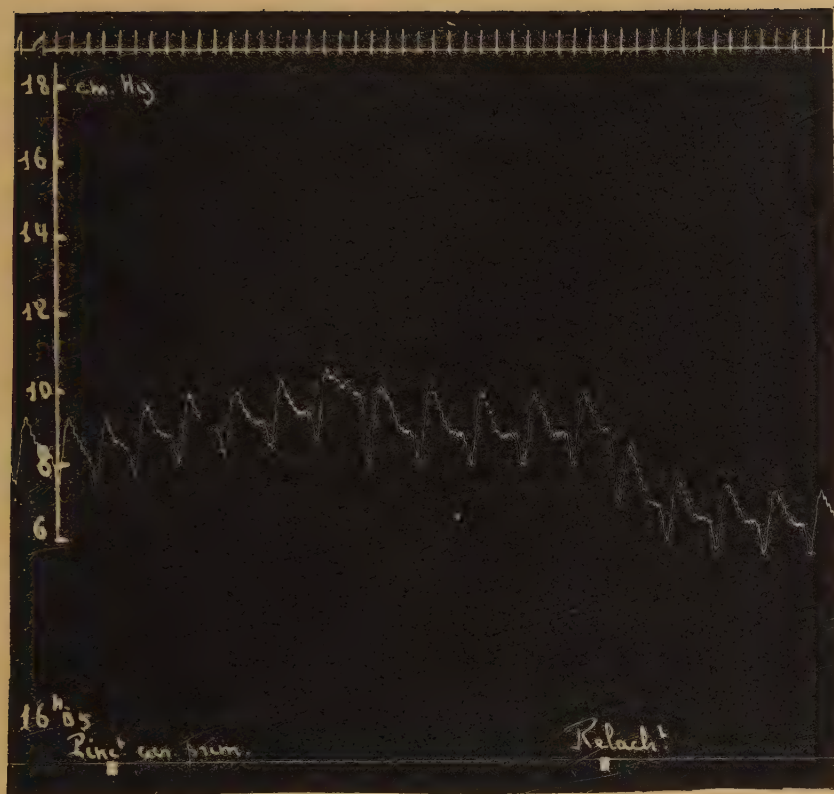
- 15 h. 25. Occlusion et désocclusion de la carotide primitive gauche.
- 15 h. 30. Injection sous-cutanée de $1/4$ mgr./kg. de yagotonine V. S. ♂
- 15 h. 5. Occlusion et désocclusion de la carotide primitive droite : atténuation considérable de l'effet hypertenseur.



TRACÉ XXX

21 mai 1935. — N° 1083.

Lapin ♂ de 2,200 kg.; nerfs de Cyon et pneumogastriques sectionnés.
Occlusion et désocclusion des carotides primitives avant injection de vagotonine.



In thèse Morelle.

TRACÉ XXXI

Même animal.

Oclusion et désocclusion des carotides, après injection de vagotonine :
diminution considérable de l'effet hypertenseur

b) *Action de la vagotonine sur la pression artérielle chez les animaux à nerfs de Héring et nerfs de Cyon coupés.* —

La découverte par H.-E. HERING des nerfs du sinus carotidien et de leur rôle dans la régulation réflexe de la pression artérielle a permis non seulement de mettre en évidence d'une manière indiscutable le tonus des quatre nerfs dépresseurs eux-mêmes ainsi que son mécanisme mais encore l'importance de ce tonus comme facteur nerveux de l'activité tonique parasympathique en général. En effet, la suppression fonctionnelle du tonus des nerfs frénateurs, soit par hypotension au niveau des zones réflexogènes aortiques et sino-carotidiennes, soit par section des quatre nerfs frénateurs, supprime le tonus parasympathique central d'origine réflexe et libère entièrement le tonus sympathique normalement inhibé d'une manière permanente et continue par l'activité tonique de ces nerfs (H.-E. HERING, C. HEYMANS et collaborateurs).

Si donc il est très difficile sinon impossible d'éliminer entièrement dans l'organisme toute la partie parasympathique du système végétatif, il apparaît tout au moins possible de supprimer l'influence tonique parasympathique d'origine réflexe en supprimant les nerfs qui l'entretiennent normalement, c'est-à-dire en sectionnant les quatre freins, les deux nerfs de Cyon et les deux nerfs de Héring.

* * *

C'est en procédant ainsi que nous avons pu étudier l'action de la vagotonine sur la pression artérielle chez des animaux privés de l'influence tonique d'origine réflexe de la partie parasympathique du système végétatif.

La méthode opératoire consiste à isoler d'une part les nerfs de Héring, suivant le procédé que nous décrirons à

propos de l'action de la vagotonine sur les effets réflexes que déclenche l'excitation de ce nerf et de les sectionner ensuite entre deux ligatures, d'autre part les nerfs de Cyon en les sectionnant de même. Toutefois, si cette dernière opération ne présente pas de difficultés spéciales chez des animaux qui possèdent normalement des nerfs dépresseurs morphologiquement bien différenciés, comme c'est le cas chez le lapin, il n'en est pas de même en ce qui concerne le chien, chez qui les nerfs dépresseurs sont inclus dans une même gaine avec les nerfs pneumogastrique et sympathique cervical. Chez cet animal, il est donc nécessaire d'isoler les nerfs de Cyon à l'extrémité cervicale du tronc vaguesympathique au niveau du ganglion sympathique cervical. Lorsqu'on incise la gaine de ce tronc au niveau et en dessous de l'angle du nerf laryngé supérieur, là où ce nerf se détache du vague, on arrive à isoler relativement facilement les deux branches du nerf dépresseur, l'une qui se détache du laryngé supérieur, l'autre suivant le trajet du vague. On peut arriver ainsi à isoler le nerf dépresseur dans le tronc du vague sur une longueur de plusieurs centimètres.

Toutefois, la section des nerfs de Cyon ainsi isolés, aussi bien chez le chien que chez le lapin, peut ne pas supprimer la totalité des fibres nerveuses appartenant à ce nerf; quelques fibres aortiques étant incluses dans le nerf vague lui-même, ainsi que l'ont montré les travaux de LUDWIG et CYON (1866), KOESTER et TSCHERMACK (1902), SEGALL et STEINER (1885), E. KOCH (1931) et MIES (1930).

Pour cette raison nous avons préféré pratiquer la section des troncs vaguesympathiques eux-mêmes en supprimant ainsi, non seulement la totalité des fibres du nerf dépresseur, mais aussi la partie vagale de l'innervation parasymphathique.

Notons que les animaux à freins et pneumogastriques

sectionnés étaient toujours trachéotomisés et respiraient par une canule trachéale.

Dans ces conditions, chez les animaux à nerfs de Cyon et nerfs de Héring sectionnés, on observe une chute lente et progressive de la pression artérielle, apparaissant cinq à dix minutes après administration de vagotonine et traduisant une diminution nette du tonus constricteur.

1^{er} décembre 1933. — N° 1492.

Chien ♂ de 24,500 kg.

15 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 35. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.

16 h. 40 et 17 h. 15. Section bilatérale des nerfs de Héring.

17 h. 40. Pression artérielle : 23/22,4.

17 h. 55. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 69 s 2 : pas de chute brusque de la pression.

18 h. Pression artérielle : : 21/19.

18 h. 10. — 20,2/18,6.

18 h. 40. — 18,4/17.

18 h. 50. — 17,6/15,8.

20 juin 1932. — N° 1127.

Chien ♀ de 6,200 kg.

11 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale au moyen d'un
kymographe de Ludwig.

12 h. 20. Section bilatérale des nerfs de Héring.

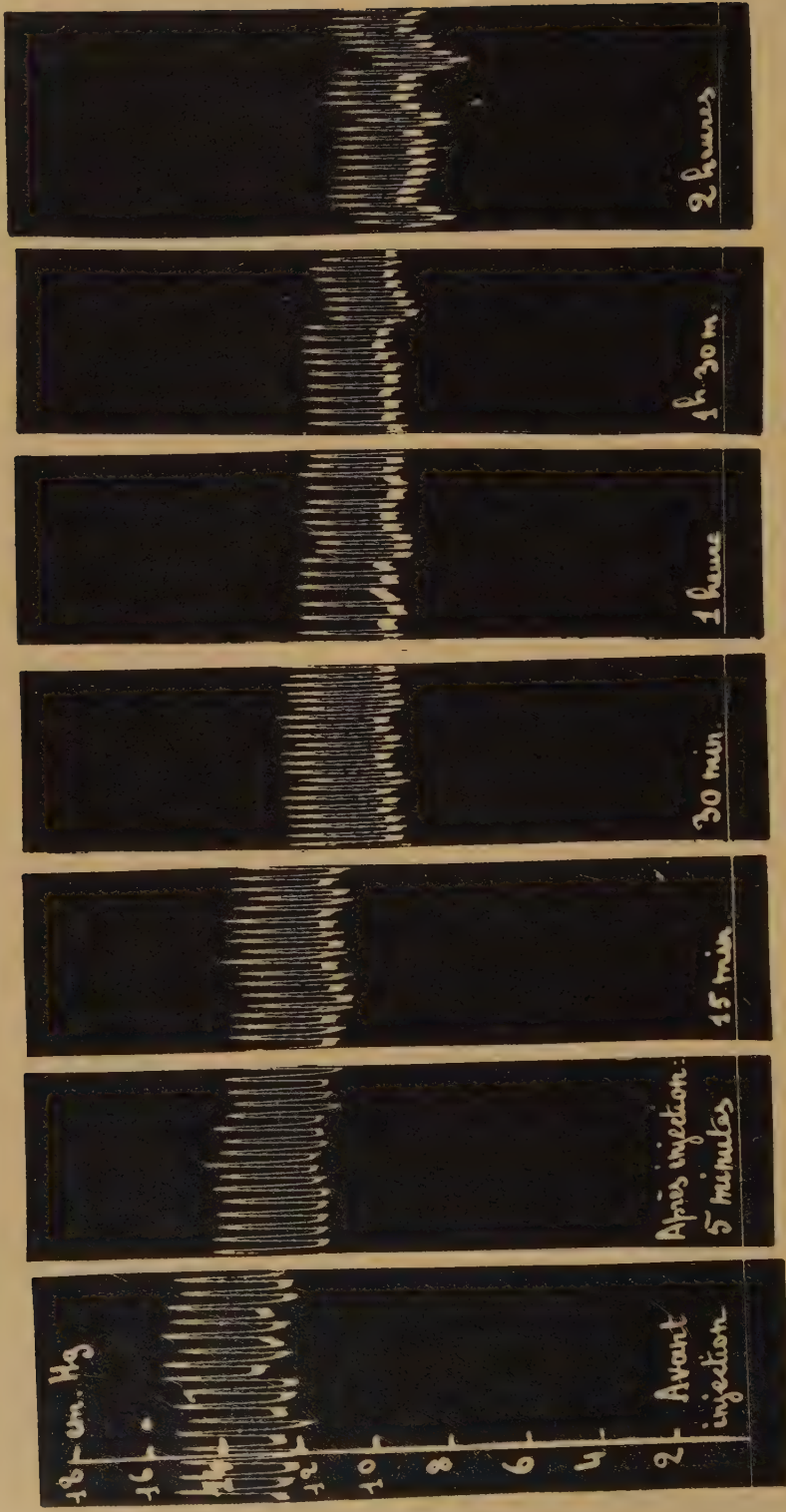
12 h. 45. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au
cou.

On s'assure que l'occlusion des carotides ne pro-
voque plus d'effet hypertenseur.

15 h. 10. Injection intraveineuse de 1 cgr./kg de vagoto-
nine V. S. 25 à 2.

Pas de chute immédiate de la pression ;

Légère chute après 5 minutes ; puis baisse de pres-
sion lente et progressive, atteignant le maximum
de baisse deux heures après injection.



In thèse Morelle

TRACÉ XXXII

20 juin 1932. — N° 4127.

Chien ♀ de 6,200 kg.

Nerfs de Héring et nerfs pneumogastriques sectionnés.

TROISIÈME PARTIE

**ACTION DE LA VAGOTONINE
SUR LA RÉFLECTIVITÉ VÉGÉTATIVE**

Parmi les effets de la vagotonine sur l'activité fonctionnelle du système nerveux végétatif, l'action qu'exerce cette hormone sur toute une série de réflexes végétatifs a été tout particulièrement étudiée.

Rappelons, d'ailleurs, que c'est la constatation de l'accroissement du réflexe oculo-cardiaque, par GARRELON, SANTENOISE et TINEL, sous l'action d'extraits pancréatiques insuliniens (très imparfaitement purifiés et contenant d'importantes quantités de vagotonine) qui fut l'origine des recherches qui ont abouti d'une part à démontrer l'importance du rôle joué par le pancréas dans la régulation de l'activité fonctionnelle du système végétatif et d'autre part à l'isolement de la vagotonine.

L'action de la vagotonine sur la réflexivité végétative a tout d'abord été étudiée à l'aide du réflexe oculo-cardiaque.

Mais ce réflexe pouvant être l'objet de diverses critiques dont certaines sont d'ailleurs mal fondées, il a semblé nécessaire à D. SANTENOISE de reprendre cette étude, en utilisant d'autres réflexes, tels que l'effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur, l'effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf de CYON ou du nerf de HÉRING ou, même, un effet indiscutablement physiologique, l'effet cardio-modérateur de la distension du sinus carotidien.

L'action de la vagotonine sur la réflexivité végétative a de plus été étudiée dans le domaine intestinal à l'aide

du réflexe oculo-intestinal (DANIELOPOLU) et du réflexe moteur de l'iléon consécutif à l'excitation du nerf de Héring.

D'autres recherches, portant sur l'analyse des modifications de réflexes dont les voies efférentes n'empruntent pas le vague, ont permis de montrer que l'administration de vagotonine était suivie d'une augmentation des effets réflexes dans divers domaines d'innervation parasympathique.

C'est ainsi que l'étude des réflexes moteurs du côlon, consécutifs à l'excitation du nerf de Héring, ont aisément permis l'investigation de la réflectivité dans un domaine d'innervation du parasympathique pelvien.

L'étude des modifications des effets vaso-moteurs, consécutifs à l'excitation des nerfs de Cyon et de Héring, a permis une analyse des modifications de la réflectivité vasculaire.

Enfin, l'étude du réflexe solaire et du réflexe hypertenseur provoqué par l'excitation du bout central du nerf hypogastrique a permis l'étude des modifications d'effets réflexes sous l'action de la vagotonine, par des réflexes caractérisés par une prédominance du sympathique sur le parasympathique.

Cette longue série de recherches expérimentales a permis d'établir, sur de nombreuses preuves, la netteté et l'importance de l'action de vagotonine sur la réflectivité végétative sympathique et parasympathique.

Les réflexes végétatifs paraissant, comme les réflexes de la vie de relation, mettre en jeu des processus d'innervation réciproque, il a paru utile d'étudier, par une méthode semblable à celle qui a été employée pour l'étude de la vagotonine sur le tonus organo-végétatif, la part respective et le sens des modifications fonctionnelles propres du parasympathique d'une part, et du sympathique, d'autre

part, par des techniques expérimentales permettant d'éliminer, au niveau des organes interrogés, un des systèmes antagonistes.

Il a été ainsi constaté que l'administration de vago-tonine est suivie, d'une part, de l'abaissement des seuils d'excitabilité réflexe vagues et parasympathiques, et, d'autre part, de l'élévation des seuils d'excitabilité des effets réflexes empruntant comme voie efférente la voie sympathique.

L'efficacité réflexe parasympathique est augmentée, l'efficacité réflexe sympathique est diminuée.

CHAPITRE I

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EFFET CARDIO-MODÉRATEUR DE LA COMPRESSION DES GLOBES OCULAIRES

On sait que la compression des globes oculaires provoque chez la plupart des sujets (homme, chien, lapin, chèvre, mouton, porc, etc...) toute une série d'effets organiques dont le plus important et le plus souvent utilisé est l'effet cardio-modérateur. (DAGNINI 1908, ASCHNER 1908.) Le ralentissement du rythme cardiaque ainsi provoqué est accompagné d'affaiblissement de l'énergie des contractions ventriculaires (MOUGEOT 1916-1917) d'une diminution de la conductibilité intra-cardiaque (CLUZET et PETZETAKIS 1914) et d'une action antitonique diastolique (CAILLODS et CORNIL 1918).

La voie centripète du réflexe oculo-cardiaque est discutée. Pour les uns ce serait exclusivement le trijumeau (ASCHNER, PETZETAKIS 1915, GUILLAUME, etc...); pour d'autres le sympathique représenterait également une voie afférente oculo-bulbaire, non négligeable dans la transmission de l'excitation périphérique aux centres (LAINEL-LAVASTINE, BARRÉ, PAPILIAN et CRUCEANU 1923). Il est certain en tous cas que le rôle du trijumeau est prépondérant : on sait d'ailleurs depuis SCHIFF (1849) que la compression du nerf sus-orbitaire, branche du trijumeau, détermine un ralentissement cardiaque et récemment PETZETAKIS (1925) a confirmé ce fait.

Pour ce qui concerne la voie centrifuge du réflexe cardio-modérateur de la compression des globes oculaires, elle est représentée par les fibres cardiomodératrices des pneumogastriques. En effet, la section des vagues au cou, ou l'injection d'atropine suppriment les effets cardio-modérateurs du réflexe.

Notons qu'on ne doit tenir compte que de l'effet cardio-modérateur pendant la compression même, et non pas de variations du rythme cardiaque survenant après la compression, variations dont le mécanisme est trop complexe pour être interprété correctement.

Cet effet de la compression des globes oculaires connu depuis les travaux d'ASCHNER et de DAGNINI est particulièrement utilisé en clinique pour interroger l'excitabilité réflexe pneumogastrique cardiaque et à ce titre le réflexe oculo-cardiaque représente certainement un moyen d'étude simple et très commode, sinon très précis.

Toutefois, nous ne saurions passer sous silence les critiques concernant l'utilisation du R. O. C. comme procédé d'investigation physiologique. On peut lui reprocher, en particulier, l'absence de précision (même avec les appareils oculo-compresseurs) dans la détermination et l'appréciation de l'intensité de l'excitation centripète qui déclenche l'effet réflexe cardio-modérateur. De ce fait il semblerait que toute comparaison des effets obtenus chez le même animal à des intervalles différents soit difficile, sinon impossible. Il n'est pas douteux que l'objection est valable et justifiée quand il s'agit des effets obtenus par une compression juste liminaire.

Toutefois, lorsque on prend la précaution de ne tenir compte que des réponses réflexes obtenues par une compression maximale, c'est-à-dire lorsque toute augmentation de compression n'est plus suivie d'une augmentation des effets réflexes, on est en droit de considérer que l'effet

cardio-modérateur obtenu représente bien l'effet maximum du réflexe. Il est aisé de se convaincre lorsque toutes les autres conditions expérimentales restent les mêmes que l'effet enregistré reste très sensiblement égal à lui-même pendant toute la durée de l'expérience.

Deux autres conditions doivent être encore rigoureusement remplies si l'on veut éviter des réponses aberrantes, non seulement d'ailleurs des investigations que peut fournir la recherche du réflexe oculo-cardiaque, mais encore l'étude de tout réflexe végétatif. Ce sont d'une part le choix et la qualité de l'anesthésie, d'autre part, le refroidissement ou l'échauffement excessif de l'animal.

Il est en effet indispensable surtout lorsqu'on veut étudier les modifications des effets réflexes de n'opérer que sur les animaux correctement anesthésiés et de ne comparer entre eux que les effets de la compression des globes oculaires observés dans les mêmes conditions d'anesthésie.

Rappelons que dans les recherches de cet ordre, il faut éviter les substances telles que la morphine, la cocaïne, l'atropine et certains dérivés barbituriques qui exercent une action propre soit sur les centres réflexes soit sur les appareils périphériques.

Deux anesthésiques permettent une étude correcte de l'excitabilité réflexe vagale : le chloralose, bien exempt de parachloralose, et le pernocton, en injection sous-cutanée.

L'expérience déjà longue nous a montré qu'on peut obtenir avec le chloralose une anesthésie absolument parfaite pendant 10 à 15 heures et même davantage, à condition d'endormir l'animal dès le début de l'expérience avec une dose de 0 gr. 10 par kilo. Dès que la qualité de sommeil commence à être moins bonne, généralement 2 h. 30 à 3 heures après la première injection de chloralose, temps

qui est d'ailleurs variable suivant les animaux, il suffit de réinjecter la demi-dose d'anesthésique pour obtenir de nouveau une anesthésie parfaite. Les injections successives de doses modérées de chloralose, pratiquées dans ces conditions, ne modifient guère en elles-mêmes les réponses réflexes végétatives. Cette constatation est particulièrement importante lorsqu'il s'agit d'étudier leurs modifications consécutives par exemple à la pancréatectomie.

Lorsqu'on veut éviter les injections de quantités malgré tout importantes de solutions physiologiques, l'anesthésie au pernocton semble présenter un réel intérêt. Nous avons suivi la méthode indiquée par H. REIN (1934) en injectant par voie sous-cutanée et intramusculaire, 0,5 cc. de solution de pernocton à 10 %, en quatre ou cinq dépôts. A condition de traiter les animaux avec beaucoup de douceur, le sommeil survient progressivement et sans aucune agitation, rendant ainsi inutile l'injection préalable de morphine conseillée par H. REIN. Un autre avantage de l'anesthésie au pernocton ainsi pratiquée est sa très longue durée, 6 à 8 heures. Si l'expérience envisagée doit durer plus longtemps, on pratique une nouvelle injection sous cutanée 4 à 5 heures après le début de l'anesthésie, mais cette fois en injectant seulement 0,2 à 0,3 cc. de pernocton par kilo. Il faut absolument éviter de dépasser les doses que nous indiquons, car autrement il n'est pas rare d'observer des troubles respiratoires consistant dans un ralentissement souvent notable de la respiration.

Notons d'ailleurs que ce dernier phénomène doit être soigneusement évité lorsqu'il s'agit de l'anesthésie au chloralose : les animaux ayant reçu une quantité trop grande de cet anesthésique peuvent également présenter un rythme respiratoire anormal.

Or les troubles respiratoires sont capables de perturber profondément l'excitabilité réflexe végétative. Ainsi une

légère hypercapnie est suffisante pour accroître dans des proportions considérables l'intensité de la réponse cardio-modératrice, non seulement de diverses excitations réflexes, mais encore de l'excitation du bout périphérique d'un pneumogastrique sectionnée.

Enfin une dernière précaution indispensable consiste à éviter toute variation de température de l'animal pendant la durée de l'expérience. En effet, toute variation de température un peu importante s'accompagne de perturbations profondes dans la réflectivité végétative.

L'action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque a été étudié :

- a) Chez le chien anesthésié au chloralose;
- b) Chez le chien anesthésié au pernocton;
- c) Chez le lapin non anesthésié;
- d) Chez le lapin anesthésié (chloralose et uréthane);
- e) Chez l'homme.

**a) Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque
chez le chien anesthésié au chloralose.**

L'administration de vagotonine, en injection intraveineuse est suivie, au bout de quelques minutes, d'un accroissement net, souvent considérable, de l'effet cardio-modérateur déclenché par la compression des globes oculaires.

Cet effet est particulièrement net chez les animaux anesthésiés au chloralose; dans ces conditions en effet, l'élément douleur ne risque pas de troubler les résultats par la tachycardie qu'il provoque souvent.

Il est nécessaire, bien entendu, de s'adresser à des chiens en bon état de nutrition et d'utiliser un chloralose bien exempt de parachloralose, à des doses anesthésiques mais non encore toxiques.

Il faut également éviter d'administrer des substances

capables soit d'empêcher l'action de la vagotonine sur les centres, soit d'empêcher la transmission de l'influx nerveux parasympathique.

D'ailleurs, chez les animaux en acidose marquée ou chez les animaux dont les centres nerveux sont intoxiqués, la vagotonine se montre inefficace.

Nous ne saurions rapporter ici les très nombreux résultats concernant cette action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque, nous nous contenterons des exemples suivants :

23 mars 1935. — N° 1761.

Chien ♀ de 6,600 kg.

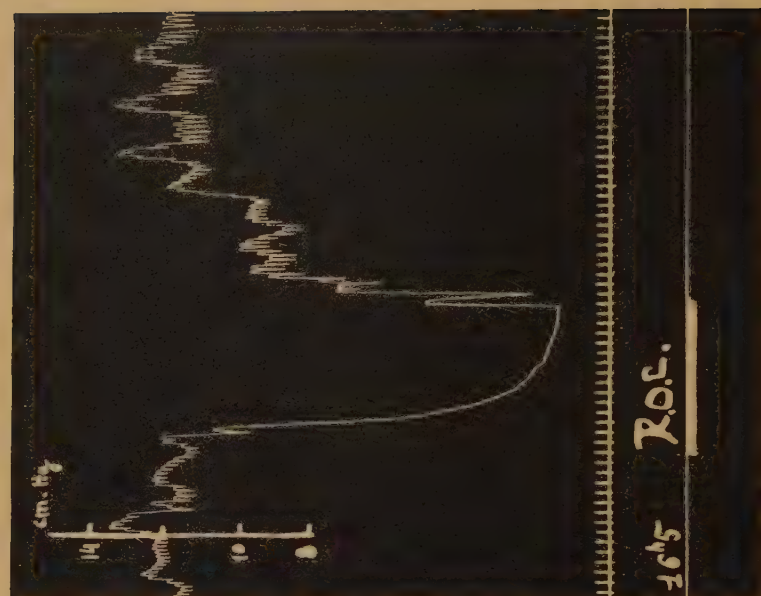
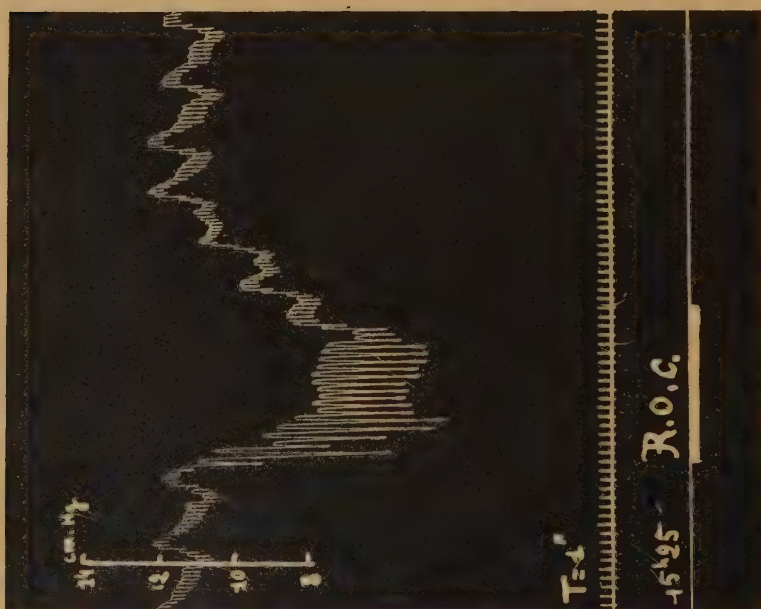
14 h. 15. Anesthésie au chloralose (10 cc. de solution à 0,8 %).

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 25. R. O. C. : 26/13.

15 h. 55. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. F. I.

16 h. 5. R. O. C. : rythme avant, 24; arrêt cardiaque de 12'', très augmenté.



**b) Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque
chez le chien anesthésié au pernocton.**

Chez des animaux anesthésiés à l'aide de substances qui ne diminuent pas l'excitabilité réflexe vagale, comme par exemple le pernocton (1), on obtient des résultats du même ordre, ainsi que l'on peut s'en rendre compte par l'examen des exemples suivants :

26 novembre 1934. — N° 1680.

Chien ♂ de 35 kg.

9 h. 20. Anesthésie au pernocton (17,50 cc. en quatre dépôts sous-cutanés et un dépôt intramusculaire).
Pas d'agitation après l'injection, dort bien à 9 h. 55.
Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig,

10 h. 50. R. O. C. 35/28.

11 h. R. O. C. 30/18.

12 h. 40. Injections intraveineuses de 5 mm. par kg. de vagotonine S. 85.

16 h. 40. R. O. C. 24/9, nettement augmenté.

18 h. 40. R. O. C. 25/10.

19 h. 15. R. O. C. 25/10.

(1) Le pernocton est un dérivé de l'acide barbiturique : c'est l'acide isobutyl-bromopropenylbarbiturique, employé par voie sous-cutanée, pour obtenir une anesthésie de longue durée, aussi bien en clinique, chez l'homme, qu'en expérimentation chez le chien. (Hermann REIN et DIETRICH SCHNEIDER : *Klin. Woch.*, 16 juin 1934.)

9 avril 1935. — N° 1766.

Chien ♂ de 8,400 kg.

14 h. 40. Anesthésie au pernocton (0,5 cc. par kg en trois dépôts intramusculaires et deux dépôts sous-cutanés).

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 50. R. O. C. 20/16.

17 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mm. par kg. de vagotonine V. F. 1.

19 h. 5. R. O. C. 19/11, donc nettement augmenté.

30 janvier 1935. — N° 1723.

Chien ♂ de 10 kg.

12 h. Anesthésie au pernocton : 0,5 cc./kg (en quatre dépôts sous-cutanés et en deux dépôts intramusculaires.

Sommeil calme après 30' environ.

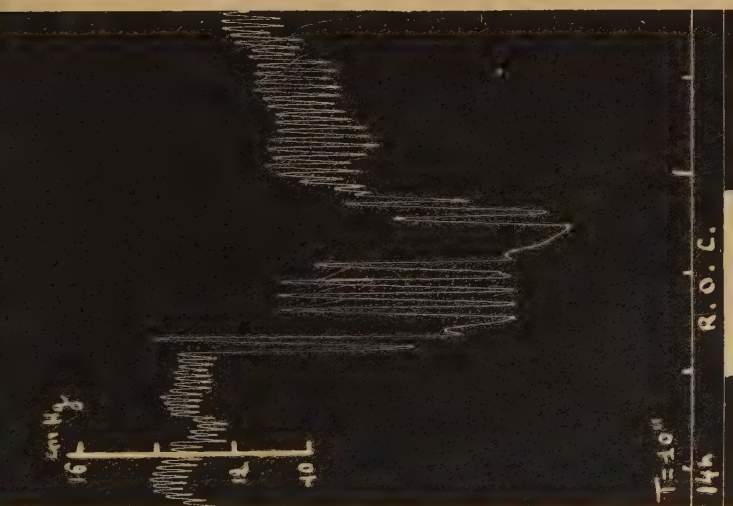
Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un hymographe de Ludwig.

14 h. R. O. C. : 18/7 avec arrêt cardiaque de 3".

14 h. 45. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine S. 90.

On inscrit régulièrement la pression.

17 h. 55. R. O. C. : rythme avant : 26; arrêt cardiaque de 10".



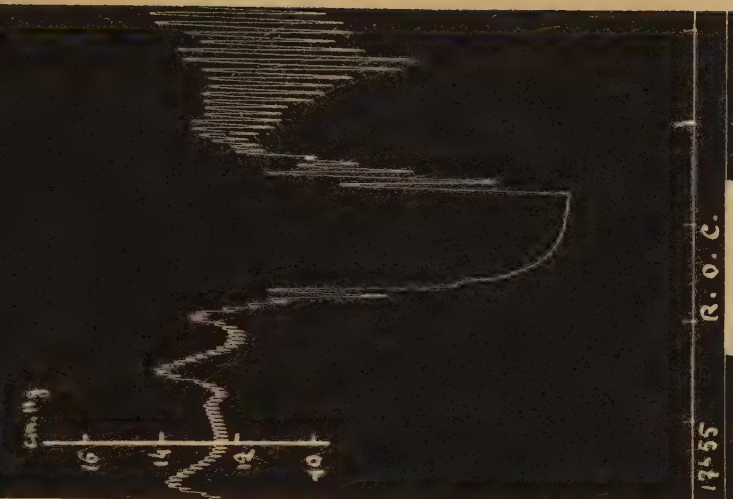
TRACÉ XXXV

30 janvier 1935. — N° 4723.

Chien de 10 kg.

Anesthésié au pernocton.

14 h. R. O. C. avant vagotonine.



TRACÉ XXXVI

Même animal.

17 h. 55. R. O. C. après injection de
vagotonine, très augmenté.

c) Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque
chez le lapin anesthésié.

Chez le lapin, anesthésié au chloralose ou à l'uréthane, on observe une action semblable de la vagotonine sur les effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires.

3 février 1931. — N° 705.

Lapin ♀ de 2,150 kg.

16. h. Anesthésie à l'uréthane (2,10 gr. en injection intrapéritonéale).

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

17 h. 5. R. O. C. : 38/22.

17 h. 10. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine Z. 29-33 β (veine marginale de l'oreille).

17 h. 14. R. O. C. : 38/18.

17 h. 18. R. O. C. : 38/16.

17 h. 25. R. O. C. : 38/8, avec arrêts cardiaques de 1".

17 h. 30. R. O. C. : 36/10.



TRACÉ XXXVII

3 février 1934. — N° 705.
Lapin ♂ de 2,450 kg., anesthésié à l'uréthane.
17 h. 5. R. O. C. avant vagotonine.



TRACÉ XXXVIII

Même animal.
17 h. 25. R. O. C. 15' après injection de vagotonine.

d) Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque chez le lapin non anesthésié.

Chez le lapin non anesthésié, l'administration de vagotonine, à dose évidemment suffisante, en injection intraveineuse ou sous-cutanée, est suivie, plus ou moins rapidement suivant le mode d'administration, d'une augmentation notable de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires.

Avec la vagotonine purifiée, il suffit de 1/150^e mgr. par kg. pour obtenir une action durant environ 2 heures.

Pour obtenir des effets plus durables, il faut injecter des doses plus élevées; c'est ainsi que la quantité devra être double pour obtenir une action durant 3 heures, quadruple pour une durée d'action de 4 heures, double de cette dernière pour une action de 5 heures et double encore pour une action de 6 heures.

La courbe exprimant la durée des effets en fonction des quantités, a grossièrement l'allure d'une parabole.

Signalons que cette constatation permet un titrage extrêmement précis de la vagotonine.

L'existence d'un accroissement des effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires chez l'animal non anesthésié permet d'éliminer toute objection concernant l'intervention de l'anesthésique dans la production du phénomène.

18 août 1931. — N° 826.

Lapin ♂ de 2,180 kg., sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne droite au
moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 10. R. O. C. : 37/16.

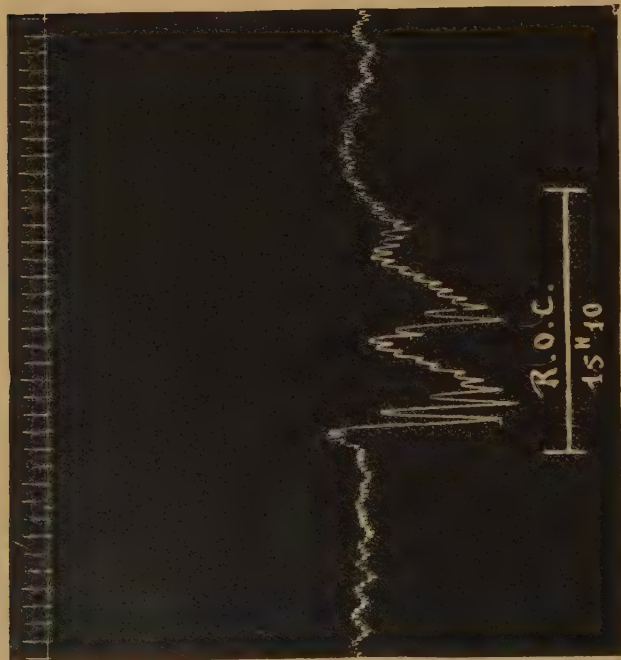
15 h. 35. R. O. C. : 38/24.

15 h. 40. Injection sous-cutanée de 1,20 mgr./kg. de vago-
tonine D. S. 161 z.

16 h. R. O. C. : 38/9, bien augmentée.

17 h. R. O. C. : 35/8.

18 h. 10. R. O. C. : 33/9, avec arrêt cardiaque de 4 à 5".



In thèse Morelle

TRACÉ XXIX

18 août 1931. — N° 826.

Lapin ♂ de 2,180 kg., sans anesthésie.

R. O. C. avant injection de vagotonine.



TRACÉ XL

Même animal.

R. O. C. 2 h. 30 après injection sous-cutanée de vagotonine.

e) Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque chez l'homme.

Chez l'homme, anesthésié ou non, l'administration de vagotonine donne des résultats tout à fait comparables à ceux que nous avons précédemment rapportés : l'injection sous-cutanée de cette hormone est généralement suivie d'une augmentation très nette de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires.

Signalons toutefois, que chez certains sujets, comme les diabétiques, présentant une acidose marquée, ou les déments précoces, l'administration de vagotonine se montre souvent inefficace, comme si les centres de ces sujets étaient incapables de répondre à l'action de l'hormone.

Il semble en aller de même chez les sujets présentant des signes d'auto-intoxication à manifestations nerveuses.

L'action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque chez l'homme a déjà fait l'objet d'un assez grand nombre de publications (1); tous les auteurs sont d'accord pour

(1) G. FUCHS, L. GARRELON, D. SANTENOISE et M. VIDACOVITCH : *Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline*. (C. R. Soc. Biol., 8 décembre 1928, XCIX, p. 1780.)

L. GARRELON, D. SANTENOISE, H. VERDIER et M. VIDACOVITCH : *Pan-créas et excitabilité pneumogastrique*. (Ac. des Sciences, 20 janvier 1930, XCC, p. 315.)

H. VERDIER : *Insuline et excitabilité réflexe des centres*. Thèse, Nancy. Le Grand éditeur, 1930.

P. LOUYOT : *Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémiant de la vagotonine*. Thèse, Nancy, 1930.

J. MASSOULIER : *Contribution à l'étude de la vagotonine sur le pneumo-gastrique*. Thèse Paris, 1931.

FR. RATHERY : *Essai clinique de la vagotonine de Santeboise chez les diabétiques*. (Soc. Méd. des Hôp., 20 octobre 1931.)

D. SANTENOISE, G. FUCHS, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Efficacité de la vagotonine par voie entérale*. (C. R. Soc. Biol., 15 mars 1932, CIX, p. 1201.)

D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et excitabilité réflexe cardio-modératrice*. (C. R. Soc. Biol., 15 mars 1932, CIX, p. 1197.)

signaler que, dans la plupart des cas, l'administration de vagotonine est suivie de l'augmentation de l'effet cardio-modérateur des globes oculaires

R. JOCCOTON : *Contribution à l'étude des hormones pancréatiques par la voie entérale*. Thèse Paris, 1932.

L. GARRELON et T. GALLER : *Variations du taux de glutathion dans le sang sous l'influence d'injections de vagotonine*. (C. R. Soc. Biol., 16 avril 1932, CIX, p. 1195.)

D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et régulation de la pression artérielle*. (Assoc. des Physiologistes, Lille, 11-14-mai 1932.)

D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORCHER et VIDACOVITCH (M.) : *Action de la vagotonine sur le système nerveux sympathique et para-sympathique chez l'homme*. (C. R. Soc. Biol., 24 mai 1932, CX, p. 617.)

H. BÉNARD et F.-P. MERKLEN : *Vagotonine et nerf de Hering*. (C. R. Soc. Biol., 18 juin 1932, CX, p. 521.)

E. MORELLE : *Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine*. Thèse Nancy, 1932.

D. SANTENOISE, V. BONNET, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH : *Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe para-sympathique*. (C. R. Soc. Biol., 15 octobre 1932, CXI, p. 276.)

G. ÉTIENNE et P. LOUYOT : *Une crise de Tachycardie paroxystique arrêtée par la vagotonine*. (Soc. Méd. de Nancy, 25 janvier 1933.) *Un cas d'hyper-épiphrie traité par la vagotonine*. (Soc. Méd. de Nancy, 25 janvier 1933.)

ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL : *Effets de la vagotonine dans l'hypertension artérielle*. (Presse Médicale, 1^{er} mars 1933, n° 17, p. 329.)

P. COMBEMALE et L. DESCHILDRE : *Recherches de pharmacodynamie humaine avec la vagotonine*. (Soc. Méd. du Nord, février 1933; Presse Médicale, 11 mars 1933, n° 20, p. 406.)

LÉON DESCHILDRE : *Recherches de pharmacodynamie clinique avec la vagotonine*. Thèse Lille, 1933.

LADISLAS SEIDNER : *Contribution à l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et de certains extraits pancréatiques*. Thèse Paris, 1933.

M. DESRUELLES, P. LÉCULIER et M^{me} P. GARDIEN : *Effets de la vagotonine sur 200 aliénés. Étude biologique et thérapeutique*. (Soc. Méd. Psych., 23 octobre 1933; Annales Médico-psychologiques, 14^e série, II, p. 371.)

H. CLAUDE, G. DUBLINEAU et DOROLLE : *Action de la vagotonine sur le R. O. C. dans certains cas d'anxiété*. (Soc. Méd. psychol., 23 octobre 1933; Annales Médico-psychol., 14^e série, II, p. 376.)

G. ÉTIENNE et P. LOUYOT : *La vagotonine et son action thérapeutique cardiovasculaire*. (Paris Médical, 12 mai 1934, n° 19, p. 401.)

M. DESRUELLES, P. LÉCULIER, M^{me} GARDIEN-JOURD'HEUIL et P. GARDIEN : *A propos de quelques cas d'anxiété guéris ou améliorés par la vagotonine*. (Ann. Méd.-psychol., n° 3, octobre 1934.)

DESRUELLES, LÉCULIER et M^{me} P. GARDIEN : *Action de la vagotonine sur la pression artérielle*. (Paris Médical, 26 mai 1934, n° 21, p. 446.)

C. NETTRE : *Preuves physiologiques du caractère hormonal de la vagotonine*. Thèse médecine, Nancy, 1934.

A.-M. HOUILLON : *Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque*. Thèse médecine, Nancy, 1935.

M^{me} P. GARDIEN-JOURD'HEUIL : *La vagotonine dans les états anxieux*. Thèse médecine, Lyon, 1935.

R.O.C. avant vagotonine



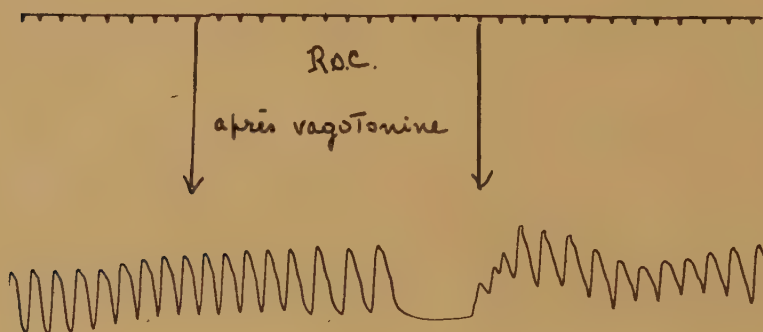
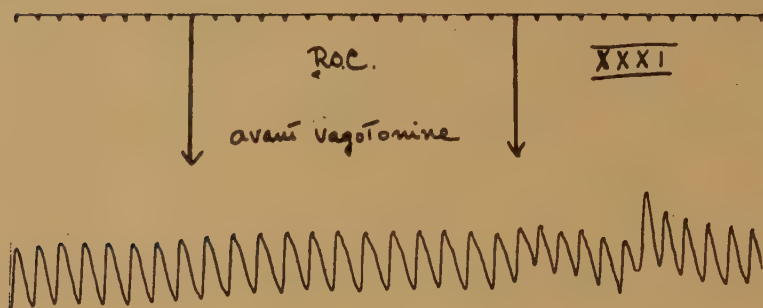
— 197 —



R.O.C. après vagotonine

TRACÉ XLI

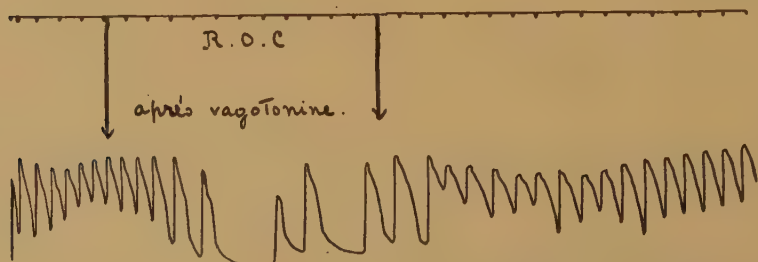
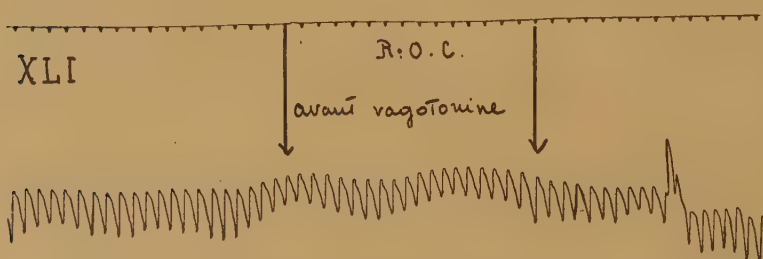
M. X... : augmentation nette du R. O. C. 45' après injection sous-cutanée d'une ampoule de vagotonine (20 mgr.).



In thèse Gardien-Jourd'heuil.

TRACÉ XLII

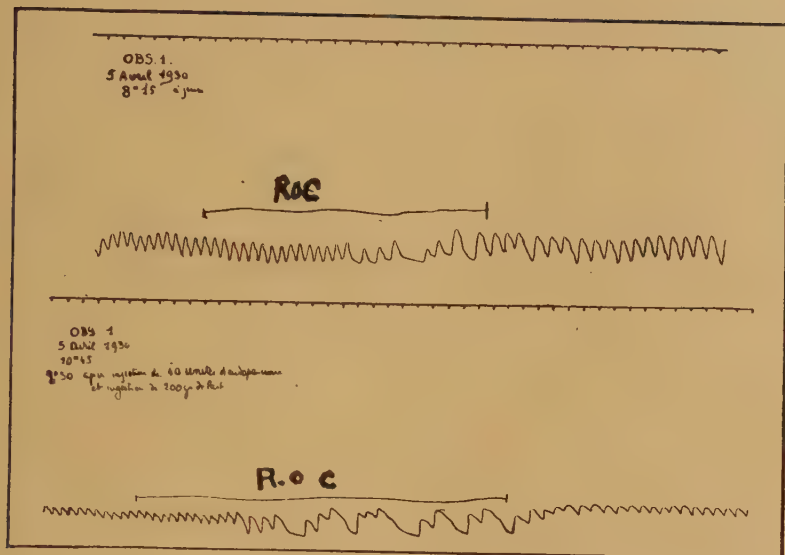
M. X... : augmentation très nette du R. O. C. après injection de vagotonine.



In thèse Gardien-Jourd'heuil.

TRACÉ XLIII

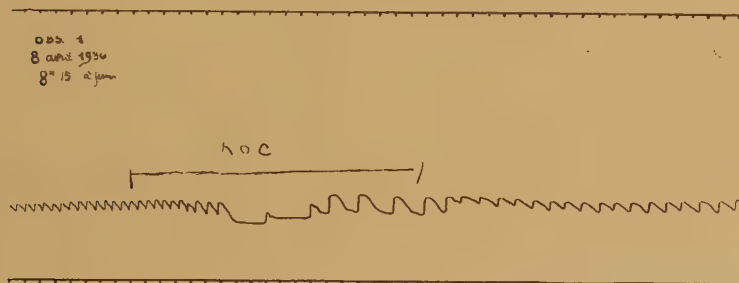
M^{me} G... : augmentation nette du R. O. C. après injection de vagotonine.



In thèse Louyot.

TRACÉ XLIV

M. X... : diabète avec dénutrition. — Action de l'endopancrine sur le R. O. C.



In thèse Louyot.

TRACÉ XLV

Même malade.

Action de la vagotonine sur le R. O. C. : augmentation très nette du réflexe.

f) Comparaison de l'action de diverses autres substances d'origine pancréatique sur les effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires.

1° L'action de l'insuline sur le réflexe oculo-cardiaque.

L'administration d'insuline, bien débarrassée de vago-tonine, n'est jamais suivie, bien au contraire, d'un accroissement du réflexe oculo-cardiaque.

Nous ne saurions entrer ici dans le détail des recherches concernant l'action de l'insuline sur ce réflexe, ces recherches ayant fait l'objet de nombreuses publications (1).

Nous nous contenterons de rapporter quelques graphiques démonstratifs.

(1) M. LABBE : *Le réflexe oculo-cardiaque chez les diabétiques traités par l'insuline.* (C. R. Soc. Biol., 1924, t. XIX, p. 616.)

H. VERDIER : *Insuline et excitabilité réflexe des centres pneumogastriques.* Thèse, Nancy, 1930.

C. NETTRE : *Démonstration du caractère hormonal de la vagotonine.* Thèse, Nancy, 1934.



TRACÉ XLVI

Chien de 19 kg. : chloralosé.
R. O. C. avant injection d'insuline.

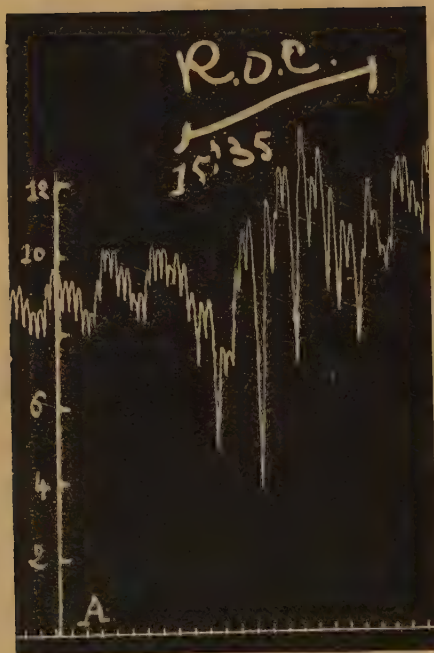


TRACÉ XLVII

Même animal.

R. O. C. après injection d'insuline; pas d'augmentation de l'effet cardio-modérateur.

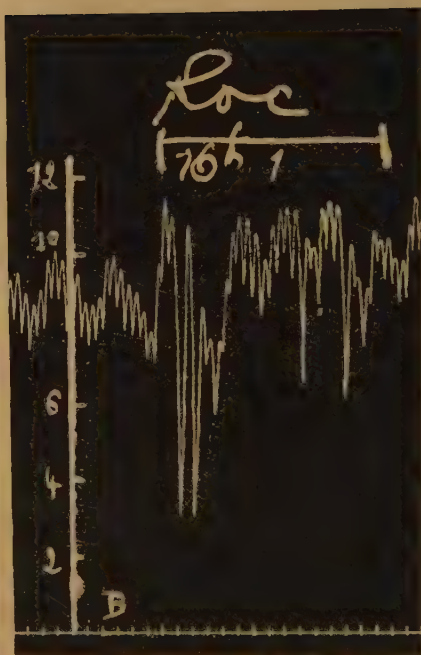
In thèse Verdier.



TRACÉ XLVIII

3 mai 1929. — N° 396.
Chien de ♀ 16 kg.

R. O. C. avant insuline.



en même temps.

TRACÉ XLIX

Même animal.

R. O. C. après injection de 1 unité par kg.
d'insuline : pas d'augmentation des effets
de la compression des globes oculaires.

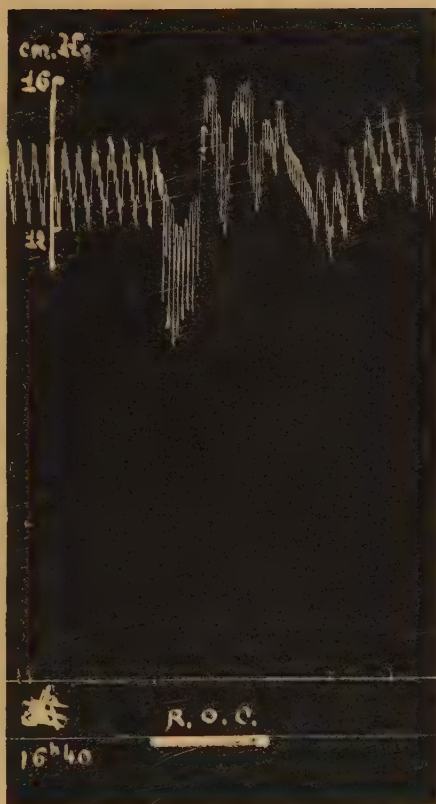


TRACÉ L

3 novembre 1933. — N° 1455.

Chien ♀ de 14 kg.

R. O. C. avant insuline.



In thèse Netter.

TRACÉ LI

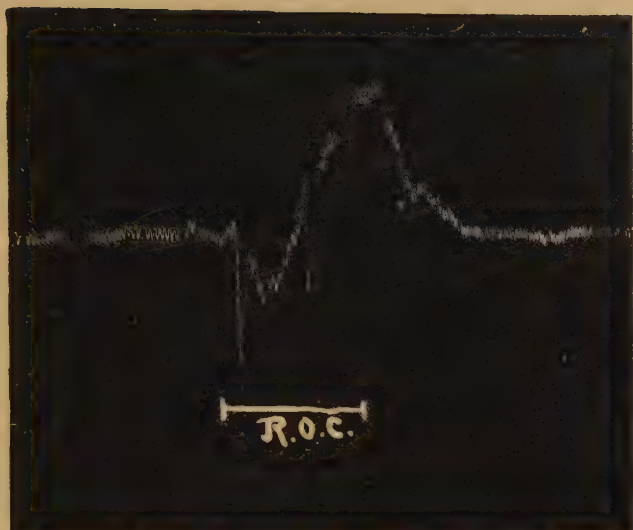
Même animal.

R. O. C. 30' après injection de 3 unités
par kg. d'insuline : le réflexe a di-
minué

1^o Action de l'angioxyl sur le réflexe oculo-cardiaque.

L'administration d'angioxyl, par la voie intraveineuse, n'est jamais suivie d'une augmentation rapide du réflexe oculo-cardiaque.

Bien au contraire, on observe régulièrement, même après le retour à une pression normale, consécutif à la chute brusque qui caractérise cet extrait, administré par cette voie, une diminution très nette de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires, ainsi que l'on peut s'en rendre compte par l'examen des graphiques suivants :

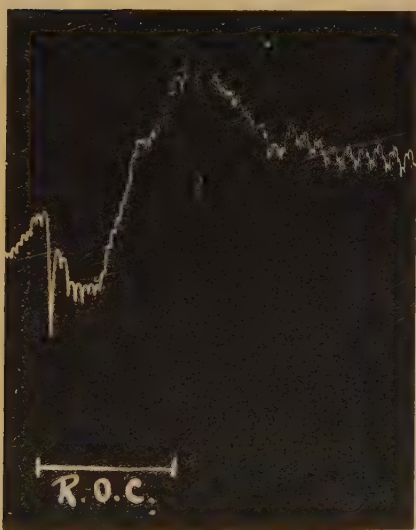


TRACÉ LII

16 mars 1932. — N° 1026.

Lapin ♂ de 2.500 kg. : sans anesthésie.

R. O. C. avant angioxyl.



TRACÉ LIII

In thèse Morelle.

Même animal.

R. O. C. après injection d'angioxyl : pas d'augmentation.

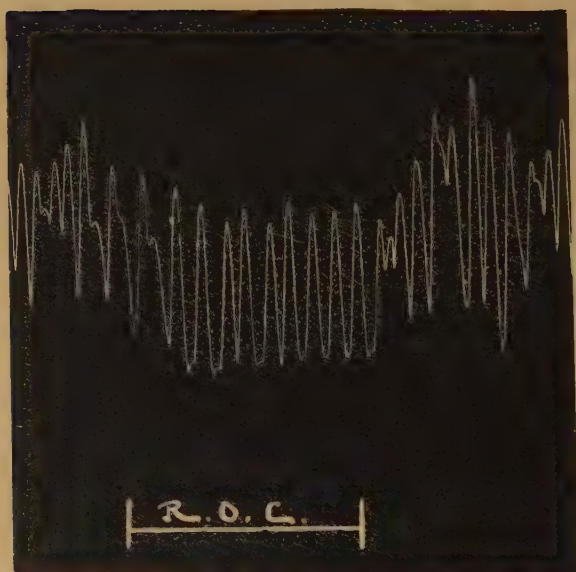


TRACÉ LIV

15 mars 1929. — N° 334.

Chien ♂ de 10 kg.

R. O. C. avant angioxyl.

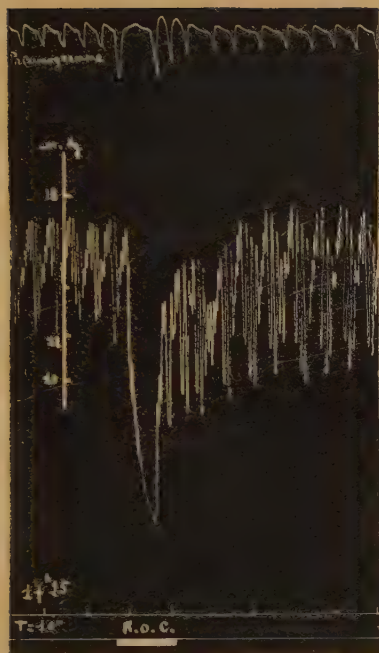


TRACÉ LV

In thèse Morelle.

Même animal.

R. O. C. après angioxyl : diminution nette de la cardio-modération.

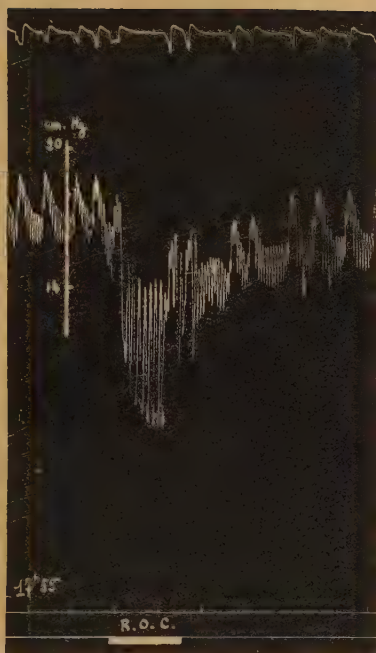


TRACÉ LVI

10 janvier 1935. — N° 1706.

Chien ♀ de 10 kg.

R. O. C. avant angioxyl.



TRACÉ LVII

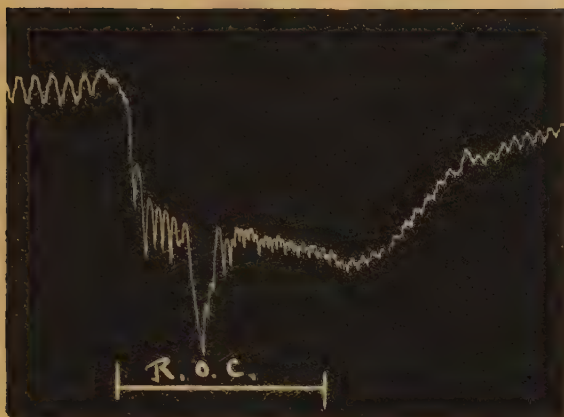
Même animal.

R. O. C. 10' après injection intra-veineuse d'angioxyl : diminution nette de l'effet cardio-modérateur.

3^o *Action de la Kallicréine sur le réflexe oculo-cardiaque.*

Après administration de Kallicréine, comme après administration d'Angioxyl, on n'observe pas d'augmentation de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires.

On observe généralement, comme avec l'extrait précédent, une diminution nette du réflexe oculo-cardiaque, ainsi que le montrent les graphiques suivants :

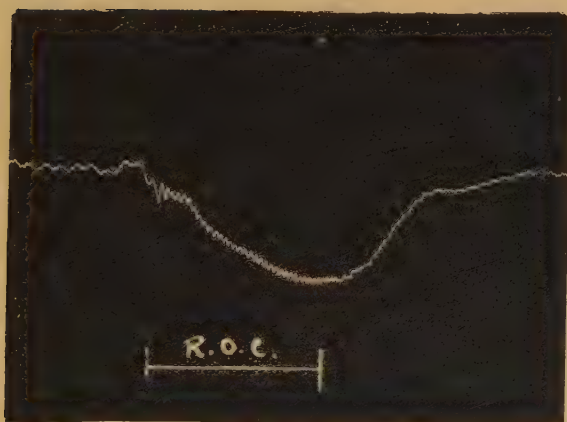


TRACÉ LVIII

24 mai 1932. — N° 1089.

Lapin ♂ de 2,250 kg.; sans anesthésie.

R. O. C. avant injection.

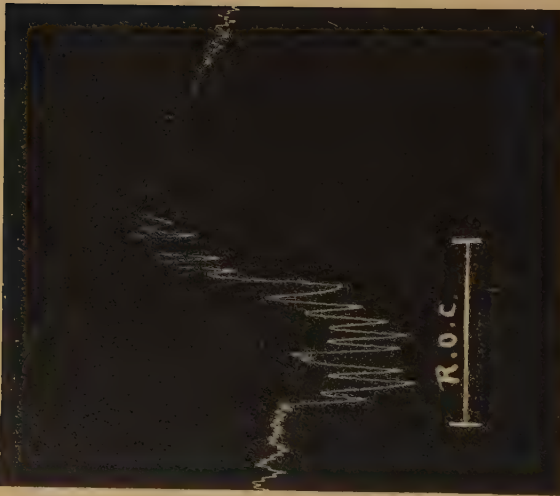


In thèse Morelle.

TRACÉ LIX

Même animal.

R. O. C. après injection sous-cutanée de kallocréine :
diminution considérable du R. O. C.



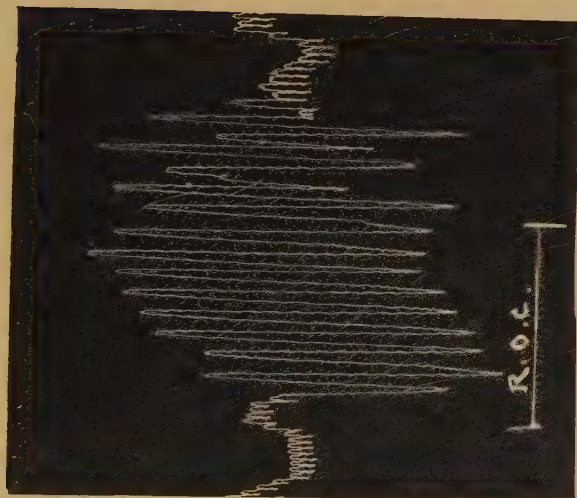
TRACÉ LX

27 mai 1932. — N° 1094.
Lapin ♀ de 2,300 kg.; sans anesthésie.
R. O. C. avant injection.



TRACÉ LXI

In thèse Morelle.
Même animal.
R. O. C. après injection de kallistéine : diminution nette



TRACÉ LXII

2 juin 1932. — N° 1100.
Chien ♀ de 15 kg.
R. O. C. avant injection de kallitrène.



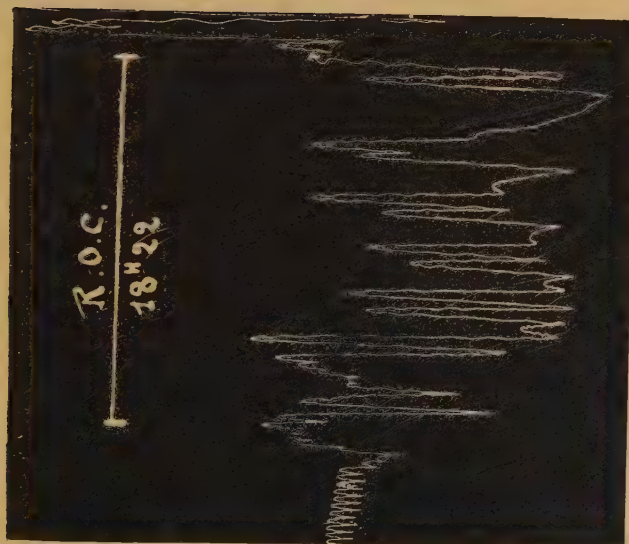
In thèse Morelle.

TRACÉ LXIII

Même animal.
R. O. C. après injection de kallitrène : diminution nette.

*4° Action de la choline et de l'acétylcholine
sur le réflexe oculo-cardiaque.*

E. MORELLE a signalé, dans sa thèse, que l'administration d'acétylcholine n'était pas suivie d'une augmentation du réflexe oculo-cardiaque, bien au contraire.

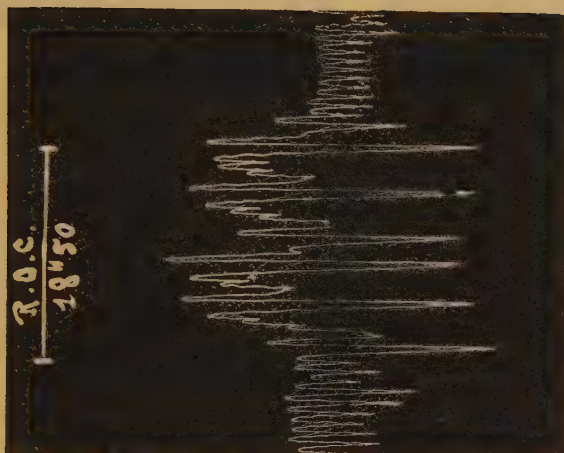


TRACÉ LXIV

27 février 1929. — N° 310.

Chien ♀ de 16,600 kg.

R. O. C. avant injection d'acétylcholine.



In thèse Morelle.

TRACÉ LXV

Même animal.

R. O. C. après injection d'acétylcholine : diminution nette.

5° *Action de l'histamine sur le réflexe oculo-cardiaque.*

L'examen des exemples suivants montre que l'administration d'histamine n'est pas suivie d'un accroissement de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires.

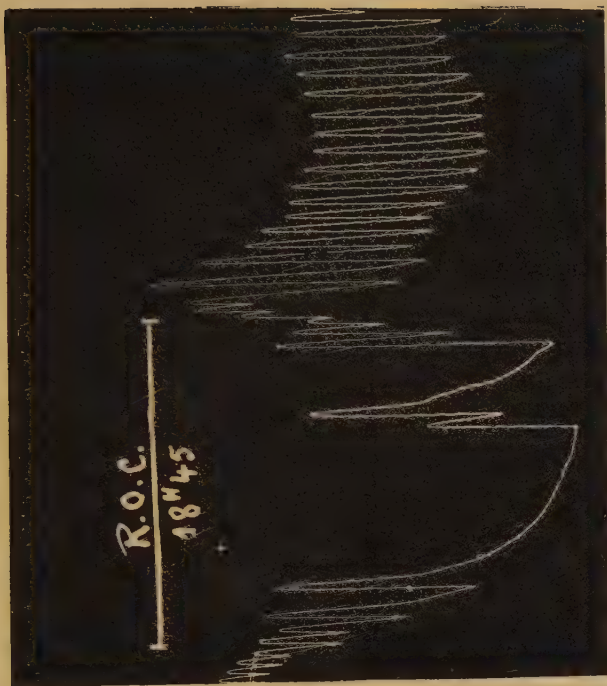
Il semble bien au contraire, surtout avec des doses un peu importantes, que l'administration d'histamine soit plutôt suivie d'une diminution du réflexe oculo-cardiaque.



TRACÉ LXVI

23 décembre 1929. — N° 539.
Chien ♂ de 10 kg.

R. O. C. avant injection d'histamine.



TRACÉ LXVII

Même animal.

R. O. C. après injection intraveineuse d'histamine : diminution nette.

In thèse Morelle.

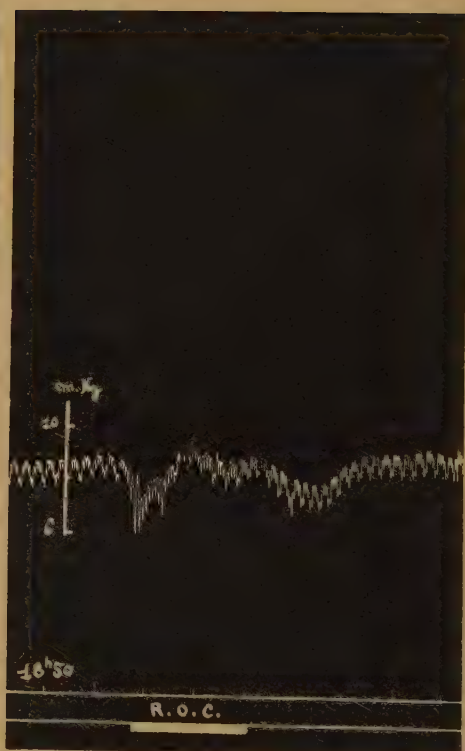


TRACÉ LXVIII

11 janvier 1935. — N° 1708.

Chien ♀ de 8,200 kg.

R. O. C. avant injection d'histamine.



TRACÉ LXIX

Même animal.

R. O. C. après injection d'histamine :
disparition complète
de l'effet car- dio-moderateur.

CHAPITRE II

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EFFET CARDIO-MODÉRATEUR DE L'EXCITATION DU BOUT CENTRAL DU NERF LARYNGÉ SUPÉRIEUR

On sait que l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur, chez le chien et le chat, se caractérise le plus souvent par un arrêt réflexe du cœur, rarement par un simple ralentissement, les deux pneumogastriques étant intacts. Quand on répète l'excitation du bout central du laryngé supérieur après avoir coupé l'un des deux pneumogastriques, l'effet réflexe est moins accusé, surtout si le pneumogastrique sectionné est du même côté que le nerf excité. La section des deux pneumogastriques ou l'atropinisation de l'animal, suppriment les effets cardiomodérateurs de l'excitation ce qui démontre bien le caractère vagal de cette action (FRANÇOIS-FRANCK (1).

Notons, toutefois, que chez certains animaux, cette cardiomodération demeure peu nette, l'effet hypertenseur étant alors prédominant, même pour des excitations mécaniques ou électriques très intenses ainsi que l'ont du reste signalé divers auteurs (LIVON-HABERDA et REINER, 1894).

Le nerf laryngé supérieur est soigneusement isolé assez

(1) François FRANCK : *Réflexes du bout central du pneumogastrique*. (Travaux du laboratoire de M. Marey, 1878-1879, p. 353.)

loin de la bifurcation carotidienne ainsi que du pneumogastrique pour éviter la diffusion de l'excitation, soit vers le sinus carotidien, ce qui risquerait de déclencher des réflexes cardio modérateurs dont on connaît l'intensité (nerf de Héring) soit vers le pneumogastrique en produisant ainsi un effet cardio-modérateur direct. Le bout central du nerf préalablement sectionné ou lié assez loin vers la périphérie est ensuite chargé sur l'électrode excitatrice et la plaie refermée pour éviter le dessèchement du nerf. Notons qu'il faut employer des excitations relativement fortes pour obtenir un effet cardio-modérateur marqué.

Nous avons vu, avec L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) que l'administration de vagotonine était suivie :

a) D'un abaissement du seuil de l'excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur nécessaire pour provoquer la cardio modération;

b) D'une augmentation souvent intense des effets cardio-modérateurs pour des excitations faradiques identiques.

(1) C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur*. (C. R. Soc. Biol., 28 octobre 1933, t. CXIV, n° 32, p. 606.)

4 septembre 1933. — N° 1431.

Chien ♂ de 6 kg.

14 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Recherche du nerf laryngé droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

16 h. Exc. du bout central du nerf laryngé supérieur :

E. B. : 10-20"	} l'effet cardio-modérateur est
E. B. : 5-20"	
E. B. : 2-20"	
E. B. : 0-20"	

très minime.

16 h. 15. Injection intraveineuse de 5 mgr.-kg. de vagotonine
V. S. 95 et 2.

16 h. 35. Chloralose : 0,30 gr.

16 h. 45. Exc. du bout central du nerf laryngé supérieur :

E. B. : 0-20"	} effet cardio-modérateur déjà
E. B. : 0-20"	

augmenté.

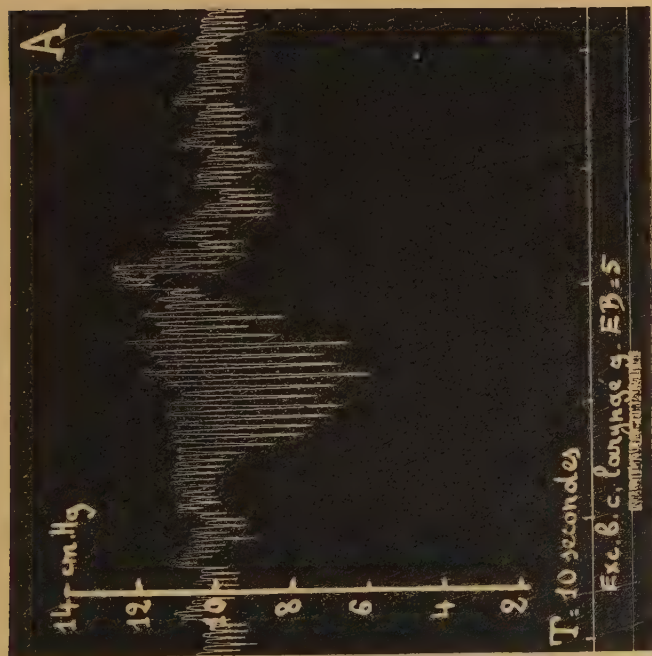
17 h. 20. E. B. : 0-20"

18 h. 15. E. B. : 0-20", effet cardio-modérateur très nettement augmenté.

7 septembre 1933. — N° 1436.

Chien ♂ de 6 kg.

- 14 h. 15. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Préparation du nerf laryngé supérieur gauche dont le bout central est chargé sur un électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.
- 15 h. 10. R. O. C. : 25/14.
Exc. du nerf laryngé :
E. B. : 5-15", effet cardio-modérateur peu marqué.
- 15 h. 30. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine
V. S. 63 et 2.
- 16 h. R. O. C. : 20/10.
- 16 h. 30. Chloralose : 0,30 gr.
- 16 h. 45. R. O. C. : 16/9.
Exc. du nerf laryngé :
E. B. : 5-15", effet cardio-modérateur assez nettement augmenté.
- 17 h. 20. R. O. C. : 14/9.
Exc. du nerf laryngé :
E. B. : 5-15", effet cardio-modérateur fortement augmenté (avec arrêt cardiaque de 3").
- 17 h. 45. R. O. C. : 14/9.
Exc. du nerf laryngé :
E. B. : 5-15", effet très net; arrêts cardiaques de 2".

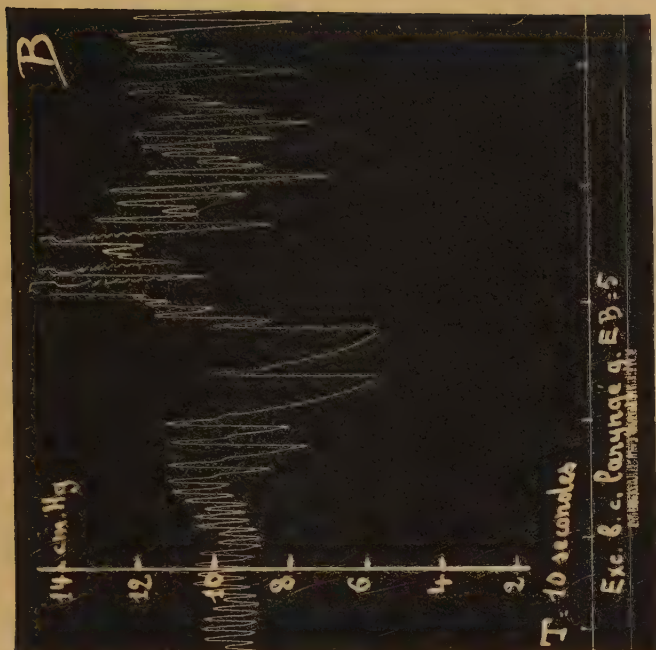


TRACÉ LXX

7 septembre 1933. — N° 1436.

Chien ♂ de 6 kg.

Excitation du bout central du nerf laryngé supérieur avant injection de vagotonine.



In thèse Neltre.

TRACÉ LXXI

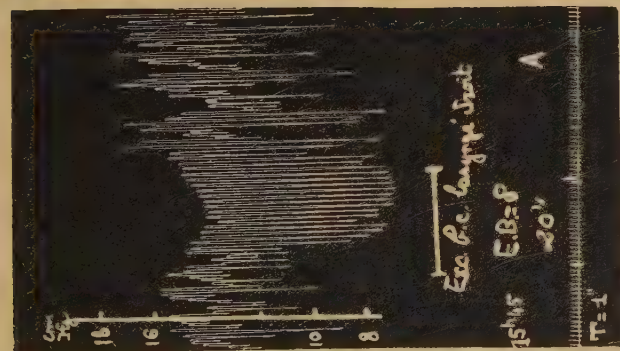
Même animal.

Même excitation du bout central du nerf laryngé supérieur après injection de vagotonine : augmentation considérable de la cardio-moderation ainsi provoquée.

*
* *

Nous avons montré, avec L. MERKLEN et R. GRANDPIERRE (1) que, chez le chien depancraté, l'administration d'insuline n'était suivie, ni d'abaissement du seuil, ni d'augmentation de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur.

(1) L. MERKLEN, C. FRANCK et R. GRANDPIERRE : *Action des sécrétions internes du pancréas sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du nerf laryngé supérieur*. (C. R. Soc. Biol., 25 mars 1935, t. CXVII, n° 15, p. 1565.)

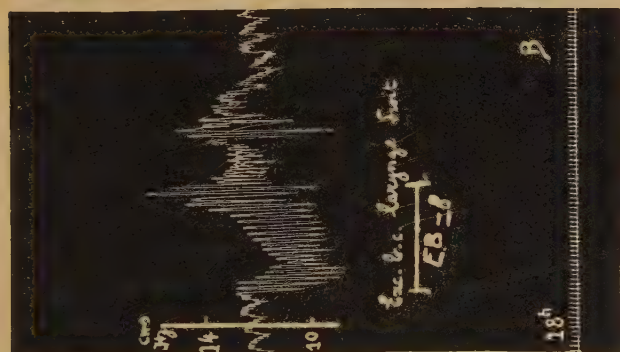


TRACÉ LXXII

27 octobre 1934. — N° 1668.

Chien ♀ de 8 kg.

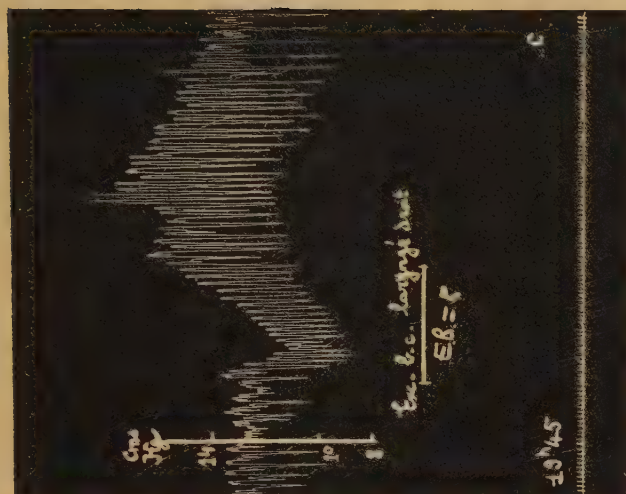
A. Excitation du bout central
du nerf laryngé supérieur
(20° E. B. : 8).



TRACÉ LXXIII

Même animal.

B. Même excitation du nerf laryngé
après pancréatectomie.
Effet cardio-modérateur diminué.



In thèse Nelre.

TRACÉ LXXIV

Même animal.

C. Même excitation du nerf laryngé.
35 minutes après injection
de 10 unités/kg. d'insuline.

L'effet cardio-modérateur n'est pas augmenté.

CHAPITRE III

ACTION DE VAGOTONINE SUR L'EFFET CARDIO-MODÉRATEUR DE L'EXCITATION FARADIQUE DU BOUT CENTRAL DU NERF DE CYON

L'excitation électrique du bout périphérique du nerf dépresseur, chez le lapin, reste sans effet sur la pression sanguine et sur le nombre des battements du cœur. Mais celle de son bout central provoque immédiatement un notable abaissement de la pression ainsi qu'un ralentissement des battements. Tel est le fait fondamental établi par CYON et LUDWIG en 1866 (1). En même temps ces auteurs ont montré qu'il s'agissait d'une double action réflexe déclanchée par l'excitation : d'une part, action réflexe sur les centres cardio-modérateurs, d'autre part, action réflexe sur les centres vaso-moteurs, cette dernière étant indépendante de la première. En effet, si la section préalable de X supprime la majeure partie du ralentissement des battements cardiaques, l'effet dépresseur persiste malgré cette section.

La préparation et l'isolement du nerf de Cyon, chez le lapin, peut présenter quelquefois certaines difficultés.

(1) E. von CYON et Carl LUDWIG : *Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzen auf die motorischen der Blutgefäße*. (Ber. Sächs. Ges., 1866, t. XVIII, p. 307-328.)

E. von CYON : *Nerf dépresseur*, in : Charles RICHET : *Dictionnaire de Physiologie*, t. 4, 774-794, 1900.

La meilleure façon de faire consiste à isoler les trois nerfs du cou, parmi lesquels le nerf du Cyon est souvent le plus frêle, et de les charger sur des fils d'attente et une fois la pression carotidienne enregistrée, d'exciter les deux filets frêles pour reconnaître celui dont l'excitation déclanche le réflexe dépresseur.

Il est important de sectionner ensuite le nerf du Cyon et de charger seulement le bout central sur l'électrode excitatrice. En effet, comme l'avaient signalé déjà RÆVER (1869) et HERING (1894) il arrive quelquefois que l'excitation du bout périphérique du nerf de Cyon, donne un effet cardio-modérateur dû à la présence dans le nerf de Cyon de fibres nerveuses appartenant au pneumogastrique.

Il est nécessaire d'autre part de prendre toutes les précautions pour éviter le dessèchement du nerf ou son tiraillement. La meilleure méthode consiste à refermer la peau sur l'électrode excitative à l'aide d'une pince.

D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH ont constaté (1), chez le lapin, que l'injection intraveineuse ou sous-cutanée de vagotonine est suivie de l'apparition ou d'une augmentation notable de l'effet cardio-modérateur provoqué par l'excitation faradique du nerf de Cyon.

Dans une communication verbale à la Société de Biologie le 20 février 1932, M. le professeur LAMBERT a signalé qu'il avait obtenu avec M^{lle} HENNEQUIN des résultats semblables.

Depuis cette époque de nombreuses expériences ont permis à divers travailleurs de laboratoire de confirmer régulièrement ces résultats.

(1) D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et excitabilité réflexe cardio-modératrice*. (C. R. Soc. Biol., 15 mars 1932, t. CIX, n° 13, p. 1197.)

5 janvier 1932. — N° 946 *bis*.

Lapin ♀ de 2,700 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Recherche du nerf de Cyon gauche dont le bout central est placé sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

16 h. 25. R. O. C.

16 h. 35. Exc. du bout central du nerf de Cyon : effet cardio-modérateur minime.

16 h. 50. Id. : même effet.

16 h. 55. Injection sous-cutanée de 1/20 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 12 s B.

17 h. 50. R. O. C. : nettement augmenté.

17 h. 55. Exc. du bout central du nerf de Cyon : augmentation nette de l'effet cardio-modérateur.

18 h. 55. Exc. du bout central du nerf de Cyon : l'effet cardio-modérateur est très augmenté.

6 janvier 1933. — N° 947 *bis*.

Lapin ♀ de 2,580 kg.; sans anesthésie.

Recherche du nerf de Cyon droit, dont le bout central est chargé sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 30. R. O. C. : nul.

16 h. 15. Excitation du bout central du nerf de Cyon :
E. B. : 5-10", effet vaso-dilatateur net; pas d'effet cardio-modérateur.

16 h. 30. E. B. : 5-10", id.

16 h. 45. Injection sous-cutanée de 1/20 mgr./kg. de vagotonine V. S. 12 s B.

17 h. 45. Exc. du bout central du nerf de Cyon :
E. B. : 5-10", sans modification.

18 h. 30. E. B. : 5-10", id.

18 h. 15. R. O. C. : très augmenté.
Exc. du bout central du nerf de Cyon :
E. B. : 5-10", apparition d'un effet cardio-modérateur qui n'existait pas avant injection de vagotonine.

7 janvier 1932. — N° 948 *bis*.

Lapin ♀ de 2,950 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne. gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig

Préparation du nerf de Cyon gauche que l'on charge
sur une électrode bipolaire pour excitation à la
bobine de Du Bois Reymond.

15 h. E. O. C. : 44/35.

15 h. 15. Exc. du bout central du nerf de Cyon :
E. B. : 8-20", pas d'effet cardio-modérateur.

15 h. 55" E. B. : 8-20", effet cardio-modérateur peu net.

16 h. Injection sous-cutanée de vagotonine V. S. n° 12,
fraction B.

17 h. 35. Exc. du bout central du nerf de Cyon :
E. B. : 8-20", effet identique.

18 h. 30. E. B. : 8-20", effet cardio-modérateur très net-
tement augmenté.
R. O. C. : 32/14, très augmenté.

28 janvier 1932. — N° 971.

Lapin ♀ de 2,400 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Recherche du nerf de Cyon droit dont le bout central est chargé sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

15 h. R. O. C. : nul.

15 h. 5. Exc. du bout central du nerf de Cyon :
E. B. : 1-10", effet dépresseur net; pas d'effet cardio-modérateur.

16 h. 20. R. O. C. : 27/14.

16 h. 20. Injection *intraveineuse* (veine marginale de l'oreille) de 1/10 mgr./kg. de vagotonine V. S. 8 z.

17 h. 20. R. O. C. : 21/8, très augmenté.
Excitation du bout central du nerf de Cyon :
E. B. : 1-10", apparition d'un effet cardio-modérateur qui n'existait pas avant injection de vagotonine.

18 h. 5. Excitation du bout central du nerf de Cyon :
E. B. : 1-10", l'effet cardio-modérateur est plus marqué que le précédent.

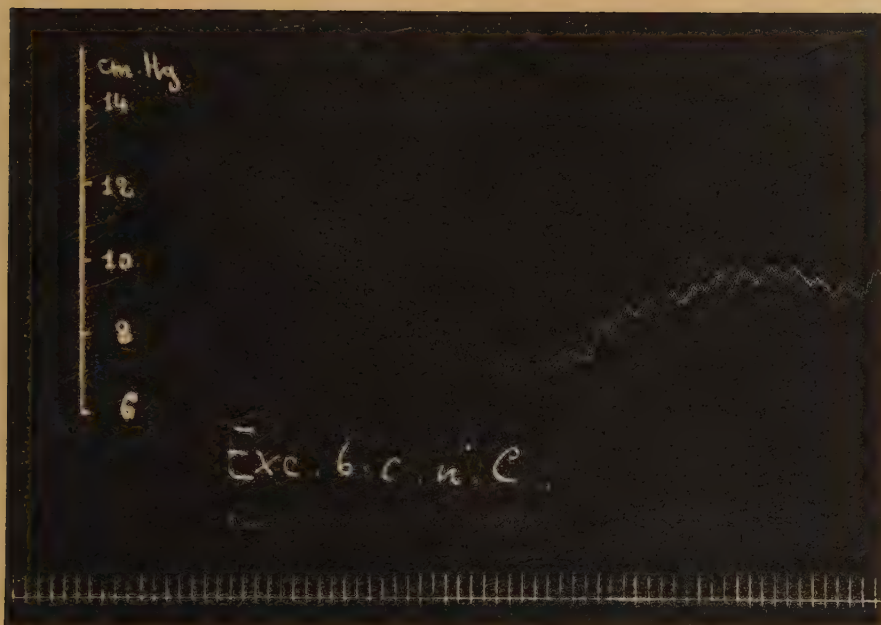


TRACÉ LXXV

7 janvier 1932. — N° 948 bis.

Lapin ♂ de 2,950 kg.; sans anesthésie.

Excitation du nerf de Cyon avant vagotonine.



TRACÉ LXXVI

In thèse Morelle.

Même animal.

Même excitation du nerf de Cyon, après vagotonine :
augmentation nette de l'effet cardio-modérateur.

4 février 1932. — N° 975.

Lapin ♂ de 2,470 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche, dont le bout central est chargé sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

15 h. 50. R. O. C. : peu marqué.

16 h. 15. Exc. du nerf de Cyon :

E. B. : 3,5-20", effet dépresseur net; pas d'effet cardio-modérateur.

16 h. 25. Injection sous-cutanée de 1/20 mgr./kg. de vagotonine C. S. 16 s.

17 h. 5. R. O. C. : en voie d'augmentation.

17 h. 50. Exc. du nerf de Cyon :

E. B. : 3,5-20", léger effet cardio-modérateur.

18 h. 10. R. O. C. : très augmenté.

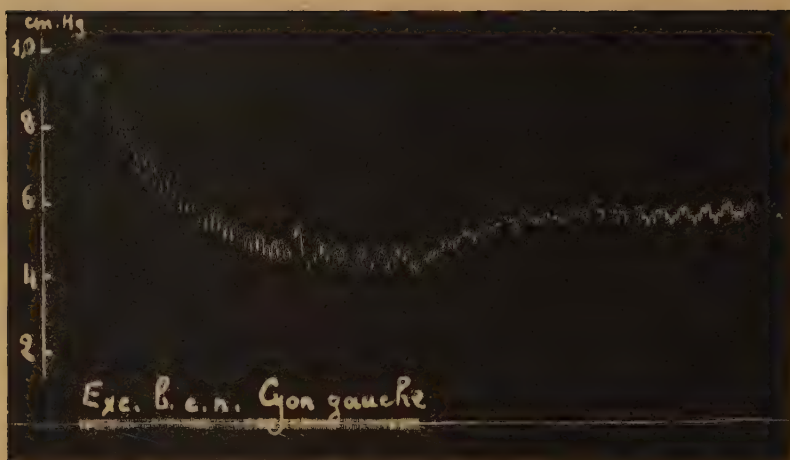
18 h. 45. Exc. du nerf de Cyon :

E. B. : 3,5-20", effet cardio-modérateur très net (n'existait pas avant injection de vagotonine).

* * *

D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH ont signalé que, chez le lapin, l'injection intraveineuse d'Angioxyl, non seulement n'est pas suivie d'une augmentation de l'effet cardio-moderateur provoqué par l'excitation faradique du nerf de Cyon, mais est, au contraire, suivie d'une diminution considérable de ces effets, aussi bien cardio-moderateur que dépresseur.

Ces auteurs ont observé des faits du même ordre à la suite de l'injection de Kallicréine.

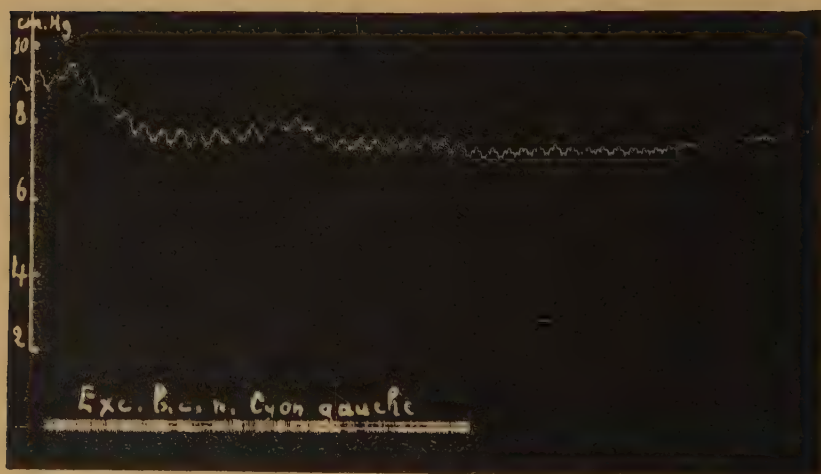


TRACÉ LXXVII

8 février 1932. — N° 981.

Lapin ♂ de 2,280 kg.

Excitation faradique du nerf de Cyon avant injection d'angioxyl :
effet cardio-moderateur net.



TRACÉ LXXVIII

Même animal.

Excitation du nerf de Cyon après injection d'angioxyl :
diminution considérable des effets de l'excitation.

In thèse Morelle.

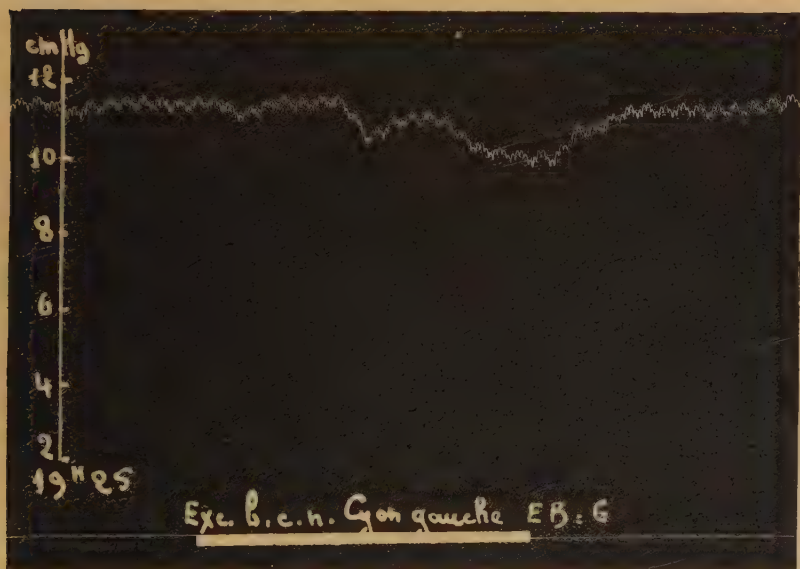


TRACÉ LXXIX

30 juin 1932. — N° 1136.

Lapin ♀ de 3,300 kg.

Excitation faradique du nerf de Cyon, avant injection de kallibréine.



TRACÉ LXXX

In thèse Morelle.

Même animal.

Même excitation du nerf de Cyon après injection de kallibréine : diminution considérable des effets de l'excitation.

CHAPITRE IV

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EFFET CARDIO-MODÉRATEUR DE L'EXCITATION FARADIQUE DU NERF DE HÉRING

J. CZERMAK (1866-1868) observa que la compression digitale au niveau de la carotide commune, au bord supérieur du sterno-cleïdo-mastoïdien, déclanche de la bradycardie. Cet auteur, en 1868, insiste particulièrement sur le fait qu'il faut appliquer la compression à l'endroit où se perçoit, à travers les téguments, un nodule plus ou moins épais et pulsatile. Il attribua la bradycardie ainsi observée à une excitation artificielle mécanique locale et directe du nerf vague au cou. Cette interprétation devint et resta pendant de nombreuses années classique. Le « Vagus druckversuch » de Czermak fut largement appliqué en clinique comme test de l'excitabilité vagale.

Ce furent les recherches de H.-E. HERING qui permirent de reconnaître la nature et le mécanisme de la bradycardie déclanchée par l'épreuve de Czermak.

En effet H. E. HERING a pu montré que le sinus carotidien (renflement bulbaire à l'origine de la carotide interne) était le point de départ de réflexes qui, concurremment à ceux qui partent de la zone aortique et qui sont transmis par les nerfs dépresseurs de Cyon, exercent une influence

importante et continue sur l'activité fonctionnelle de l'appareil cardio-vasculaire.

En effet, l'excitation mécanique du sinus carotidien ou mieux sa distension par hypertension intrasinusale, ou bien l'excitation faradique du nerf du sinus carotidien (nerf de Héring), déclenchent des réflexes cardio-modérateurs et vasodilatateurs en tout point comparables à ceux que déclanche l'excitation du nerf de Cyon.

Nous aurons l'occasion de revenir plus en détail sur le mécanisme de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Héring. Notons que la voie centrifuge de cet effet réflexe est constituée essentiellement par les pneumogastriques cardiaques ce qui permet l'étude précise de l'excitabilité vagale en utilisant comme moyen d'étude un réflexe physiologique dont on connaît le rôle important comme facteur nerveux de la régulation de la pression artérielle et du rythme cardiaque.

* * *

Pour découvrir et isoler le nerf de Héring, la technique suivante était employée :

Sur le chien préalablement anesthésié, on pratique une incision médiane de la peau au niveau du larynx, en la prolongeant en haut et en bas de quelques centimètres. Il importe de prolonger l'incision en haut d'une manière suffisante ce qui permet de bien dégager la région. On dissèque et on sectionne entre deux ligatures toutes les veines qui croisent la région de la bifurcation carotidienne. On sectionne ensuite tous les filets nerveux qui croisent la région et qui sont souvent très nombreux (filets pharyngiens, rameau descendant de l'hypoglosse, etc...). On a également avantage à bien libérer le nerf hypoglosse et à le sectionner le plus haut possible vers les centres. La région

ainsi dégagée, on libère la carotide primitive de sa gaine, ainsi que du pneumogastrique et on la dissèque très prudemment, se dirigeant vers le haut. Notons que le plus souvent, il n'est pas nécessaire de lier et de sectionner l'artère thyroïdienne. En soulevant la carotide primitive avec précaution, on poursuit la libération de la bifurcation de cette artère, en ses branches terminales, en l'isolant surtout avec soin du pneumogastrique et du laryngé supérieur qui lui est souvent accolé. Il est souvent nécessaire de lier et de sectionner entre deux ligatures quelques petites artères partant de la région du sinus pour éviter les hémorragies, le plus souvent minimes mais susceptibles de rendre méconnaissable et difficile à isoler le nerf de Héring. On isole avec beaucoup de précaution l'artère occipitale et les artères pharyngiennes, on les lie et on les sectionne.

Il est à ce moment facile d'apercevoir et d'isoler sur une longueur suffisante le nerf de Héring, qui est chargé sur les électrodes excitatrices.

La pression artérielle, prise généralement à la fémorale, est inscrite à l'aide du kymographe de Ludwig.

L'analyse des courbes de pression à la suite de l'excitation faradique du nerf de Héring avant et après administration de vagotonine montre deux ordres de faits particulièrement significatifs :

1^o On a constaté que l'injection de vagotonine est suivie d'une augmentation souvent considérable des effets d'une excitation faradique suffisamment intensive du nerf de Héring.

M. le professeur LAMBERT avait signalé le fait qu'il avait observé avec M^{lle} HENNEQUIN, à la Société de Biologie de Nancy, le 20 février 1932, et avait engagé M. le professeur SANTENOISE à utiliser ce réflexe dans ses recherches concernant l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe vagale.

H. BÉNARD et F.-P. MERKLEN (1) (1932) ont pu constater, alors que l'excitation électrique du nerf de Hering chez un chien ne provoquait avant l'injection de vagotonine qu'une bradycardie modérée, sans pause cardiaque nette, la même excitation une heure environ après l'injection de 2,5 cgr./kg. de vagotonine a entraîné un arrêt cardiaque de 30 secondes suivi d'un nouvel arrêt de plus courte durée et d'une bradycardie persistante.

Ces mêmes auteurs, en collaboration avec Ladislav VITANYI (2) ont également constaté que l'injection de vagotonine provoquait l'apparition d'un effet cardio-modérateur par excitation du nerf de Hering alors que la même excitation, avant l'administration de l'hormone, n'était pas suivie d'un tel effet. Les exemples suivants montrent bien l'augmentation de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Hering après administration de vagotonine.

(1) H. BÉNARD et F.-P. MERKLEN : *Vagotonine et nerf de Hering*. (C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 521.)

(2) Henri BÉNARD, Félix-Pierre MERKLEN et Ladislav VITANYI : *Sur l'excitation électrique du nerf de Hering*. (C. R. Soc. Biol., 29 octobre 1932, t. CXI, n° 33, p. 442.)

6 mai 1932. — N° 1074.

Chien ♂ de 20 kg. (à jeun depuis 24 heures).

14 h. 50. Anesthésie au chloralose (12 cgr./kg.).

Préparation des sinus carotidiens.

Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 25. R. O. C. : 30/13.

17 h. 35. R. O. C. : 32/11.

Excitation du sinus carotidien droit : effet cardio-
modérateur net.

E. B. : 8-35".

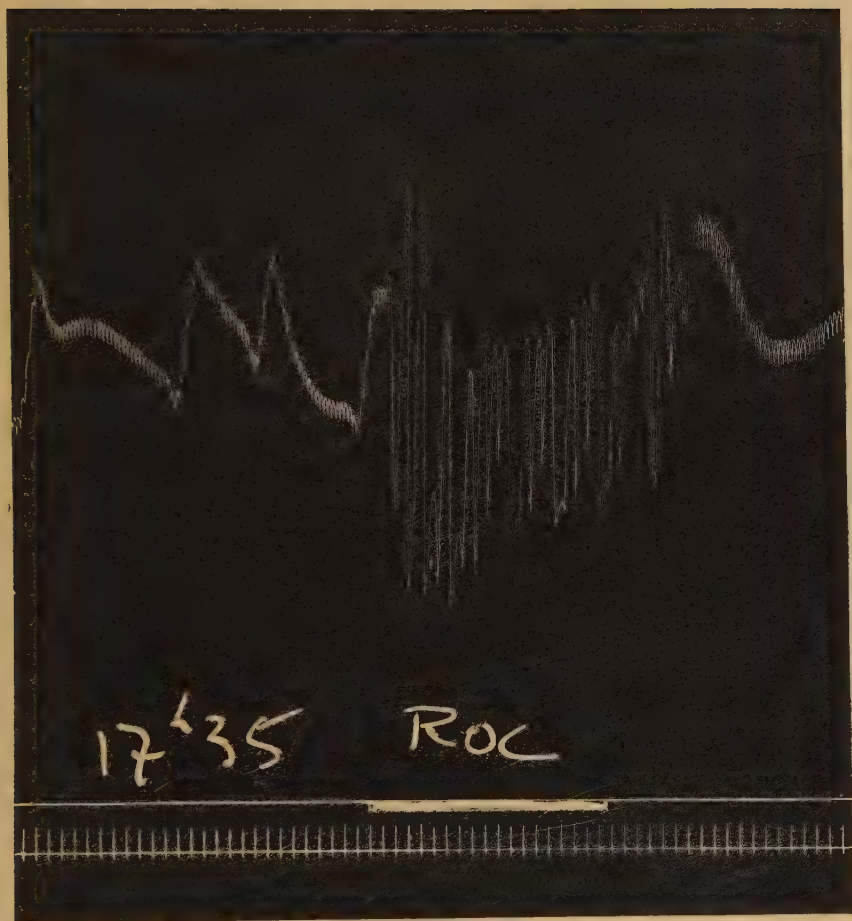
17 h. 50. Injection intraveineuse de 50 cgr. de vagotonine
V. S. 8 s : pas de chute brusque de la pression.

18 h. R. O. C. : rythme avant : 34; arrêt cardiaque de 11".

18 h. 10. R. O. C. : rythme avant : 30; arrêt cardiaque de 19",
donc très augmenté.

18 h. 15. Excitation du sinus carotidien droit : effet cardio-
modérateur.

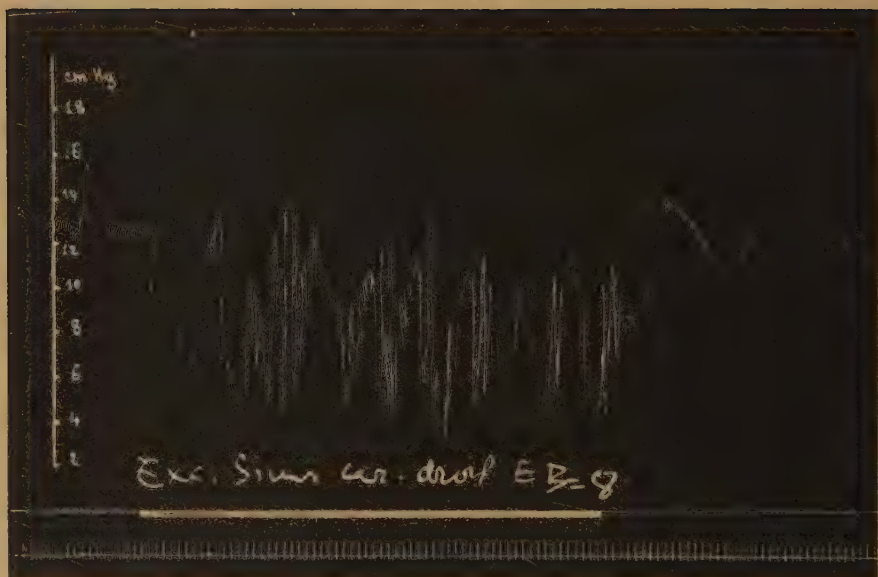
E. B. : 8-35", considérablement augmenté (arrêt
cardiaque de 29").



TRACÉ LXXXI

6 mai 1935. — N° 4074.
Chien ♂ de 20 kg.

R. O. C. avant injection de vagotonine.

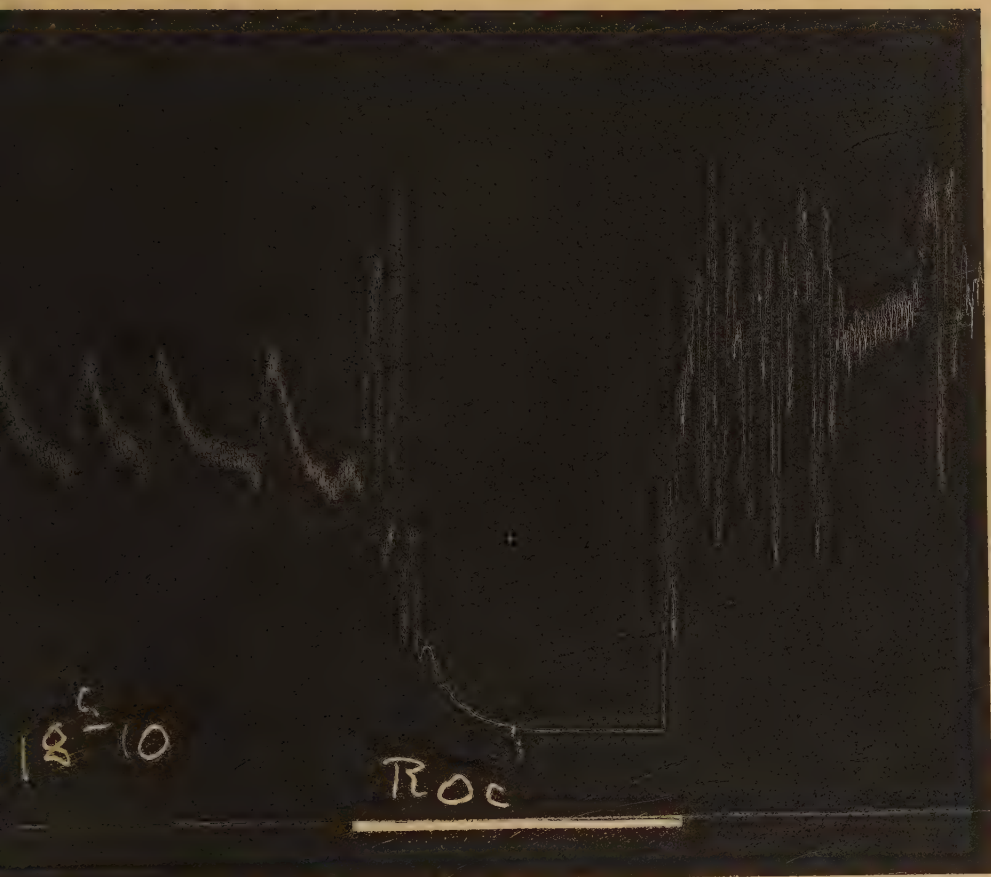


In thèse Morelle.

TRACÉ LXXXII

Même animal.

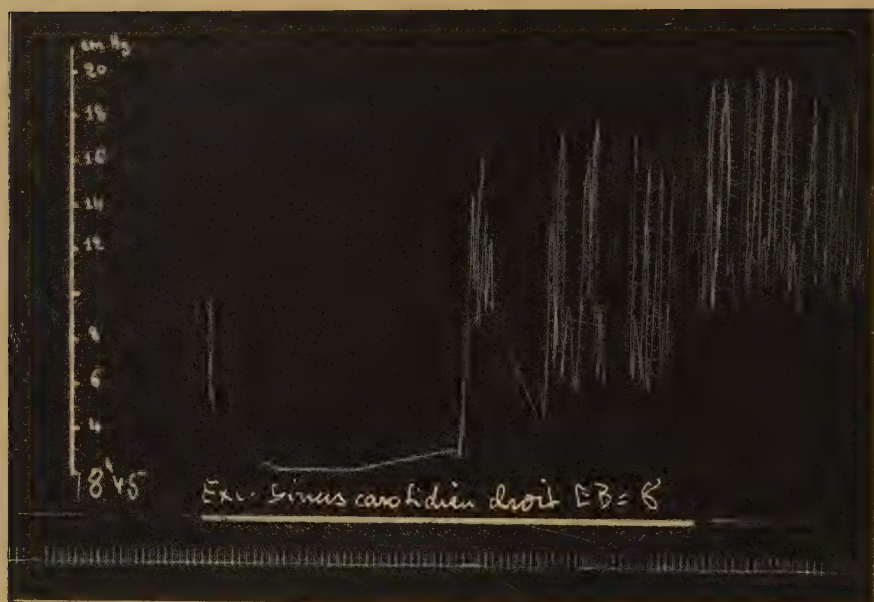
Excitation du sinus carotidien avant injection de vagotonine.



TRACÉ LXXXIII

Même animal.

R. O. C. après injection de vagotonine : très augmenté.



In thèse Morelle

TRACÉ LXXXIV

Même animal.

Même excitation du sinus carotidien après injection de vagotonine : augmentation considérable de l'effet cardio-moderateur.

1^{er} novembre 1933. — N° 1453.

Chien ♂ de 12 kg.

14 h. 40. Anesthésie au chloralose.

14 h. 50/15 h. 10. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

Inscription de la pression fémorale au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 10. Exc. du nerf de Héring droit :

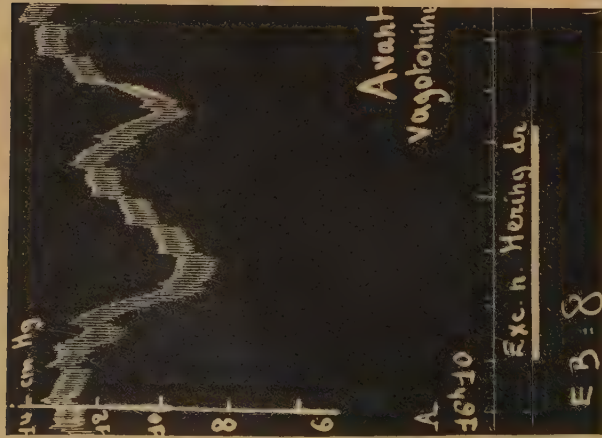
E. B. : 8-40", effet cardio-modérateur juste appréciable.

16 h. 30. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine V. S. 63 s 2.

17 h. Exc. du nerf de Héring :

E. B. : 8-40", effet cardio-modérateur très net.

E. B. : 9-40", effet comparable à celui que l'on obtenait, avant l'injection de vagotonine, avec l'écartement de bobine E. B. : 8.



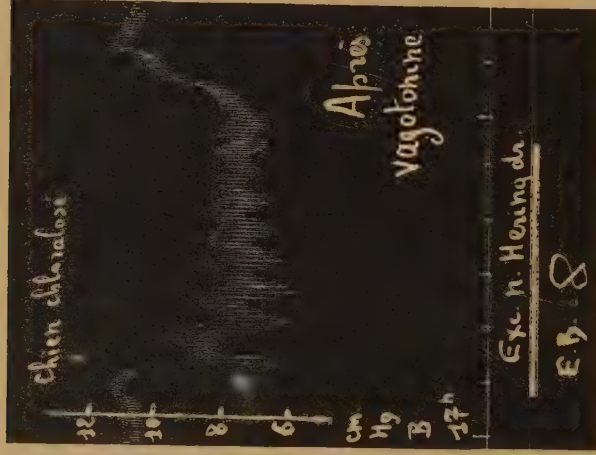
TRACÉ LXXXV

1^{er} novembre 1933. — N° 1453.

Chien ♂ de 12 kg.

Excitation du nerf de Héring.
(40". E. B. : 8.)

Effet cardio-moderateur
très peu marqué.

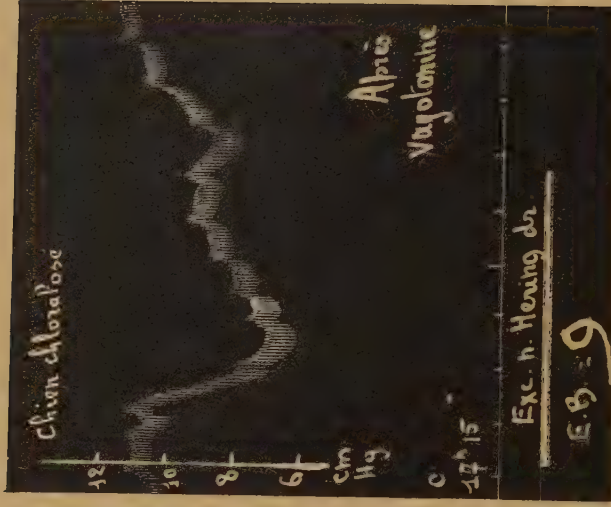


TRACÉ LXXXVI

Même animal.

Excitation du nerf de Héring.
(40". E. B. : 8)
après vagotonine.

Effet cardio-moderateur très net.



In thèse Nette.

TRACÉ LXXXVII

Même animal.

Excitation du nerf de Héring (40". E. B. : 9)
après vagotonine. L'effet est le même pour
un écartement des bobines plus grand; pour
obtenir un effet comparable à E. B. : 8
avant vagotonine, il faut un écartement de
bobine plus grand.

27 décembre 1934. — N° 1699.

Chien ♂ de 11,300 kg.

14 h. 50. Anesthésie au chloralose (10 cc./kg. de solution à 8 %).

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Héring droit, que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitations au moyen d'une bobine de Du Bois Reymond.

16 h. 13. R. O. C. : peu net.

Excitation du nerf de Héring : effet cardio-modérateur léger.

E. B. : 8-20".

16 h. 50. Excitation du nerf de Héring : effet cardio-modérateur net.

E. B. : 8-20".

17 h. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 95 s 2.

17 h. 25. Excitation du nerf de Héring : l'effet cardio-modérateur paraît augmenté.

E. B. : 8-20".

18 h. Excitation du nerf de Héring : effet cardio-modérateur très nettement augmenté.

E. B. : 8-20".



TRACÉ LXXXVIII

27 décembre 1934. — N° 1699.

Chien ♂ de 11,300 kg.

16 h. 50. — Exc. du nerf de Héring.

E.B.: 8. — 20°.

Effet cardio-modérateur net.



TRACÉ LXXXIX

Même animal.

18 h. — Même excitation du nerf de Héring, 1 h. après vagotonine : augmentation très nette des effets de l'excitation.

*
* *

Nous avons pu vérifier, à maintes reprises, que l'administration d'insuline, bien débarrassée de vagotonine, n'est pas suivie d'accroissement de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Hering, mais, le plus souvent, d'une diminution de cet effet.

Il en va de même après administration d'angioxyl, de kallicréine, de choline et d'histamine.

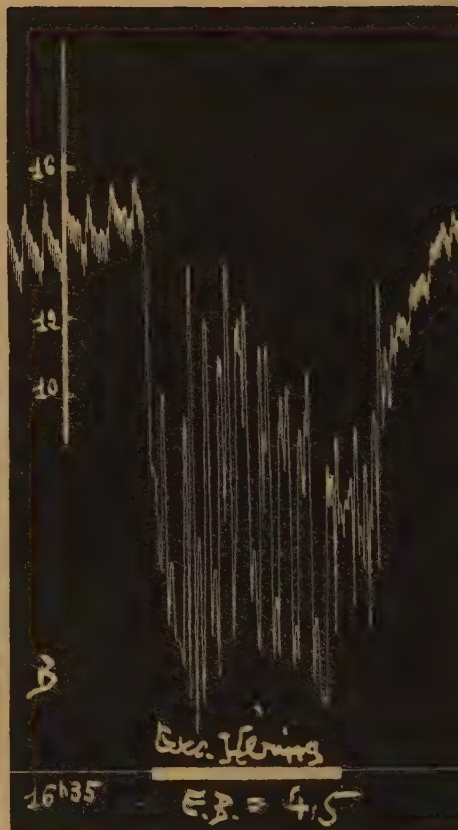


TRACÉ XC

25 juillet 1932. — N° 1154.

Chien ♂ de 21 kg.

A. Excitation du nerf de Héring
avant insuline.

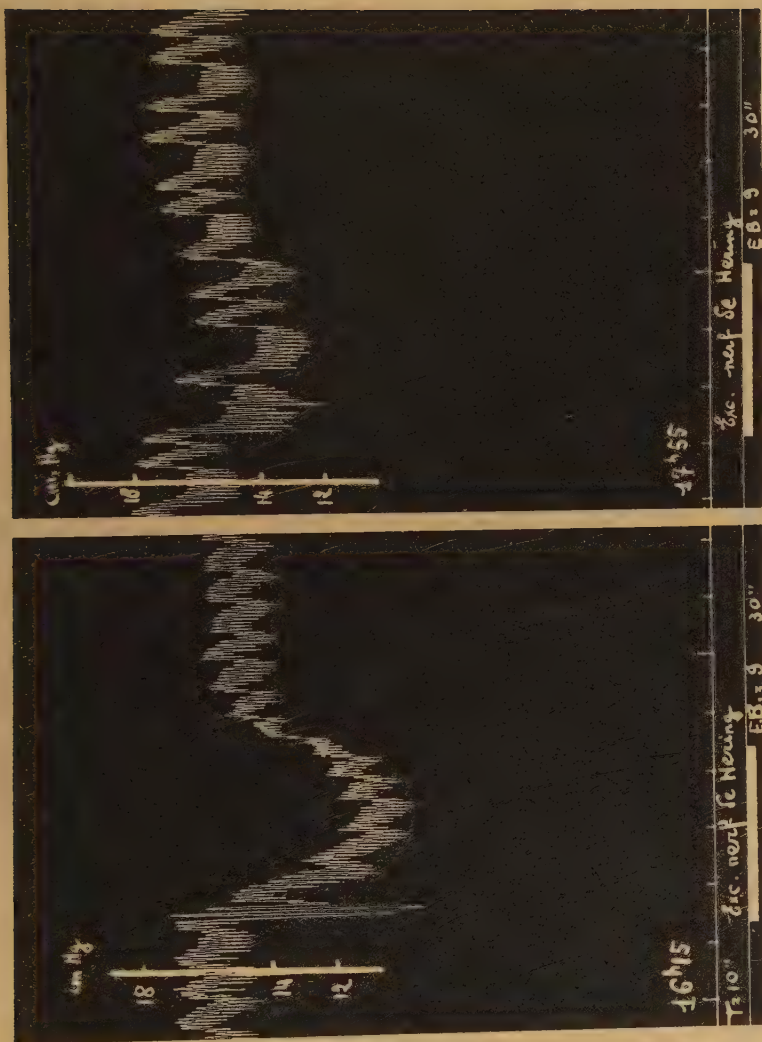


In these nettre.

TRACÉ XCI

Même animal.

B. Même excitation du nerf de Héring.
30' après injection de 1 unité/kg.
d'insuline : diminution nette de l'ef-
fet cardio-moderateur.



TRACÉ XCII

10 janvier 1935. — N° 1706.

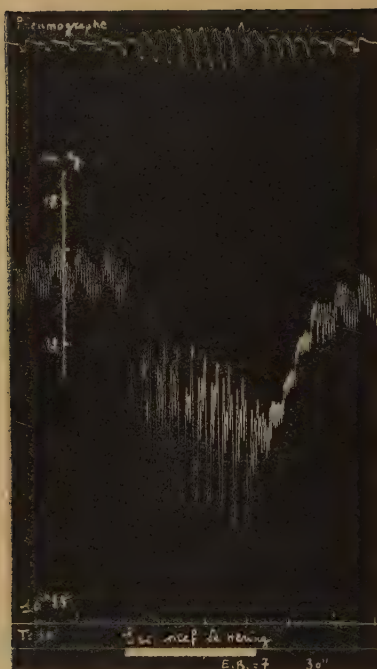
Chien ♀ de 10 kg.

Excitation du nerf de Héring E. B. :
9-30' avant angioxyli. Effet dépres-
seur net.

TRACÉ XCIII

Même animal.

Même excitation du nerf de Héring,
après injection d'angioxyli : diminu-
tion très nette de l'effet dépresseur.



TRACÉ XCIV

10 janvier 1935. — N° 1706.

Chien ♀ de 10 kg.

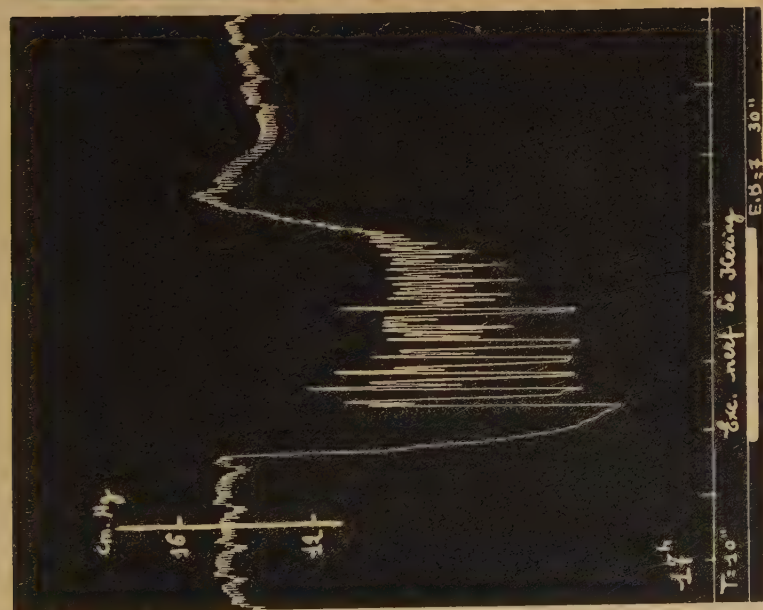
Excitation du nerf de Hering E. B. :
7-30", avant angioxyl : effet cardio-
modérateur net.



TRACÉ XCV

Même animal

Même excitation du nerf de Hering,
après injection d'angioxyl : diminu-
tion considérable de l'effet cardio-
modérateur.

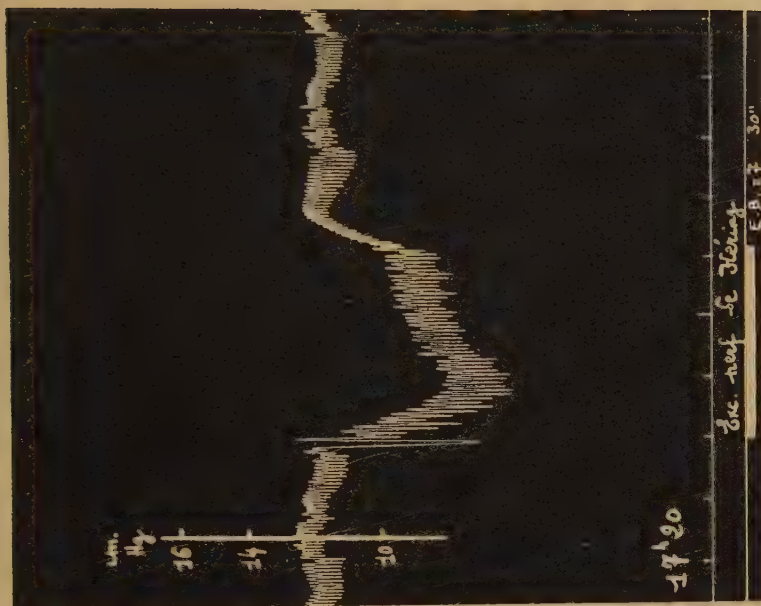


TRACÉ XCVI

11 janvier 1935. — N° 1708.

Chien ♀ de 8,200 kg.

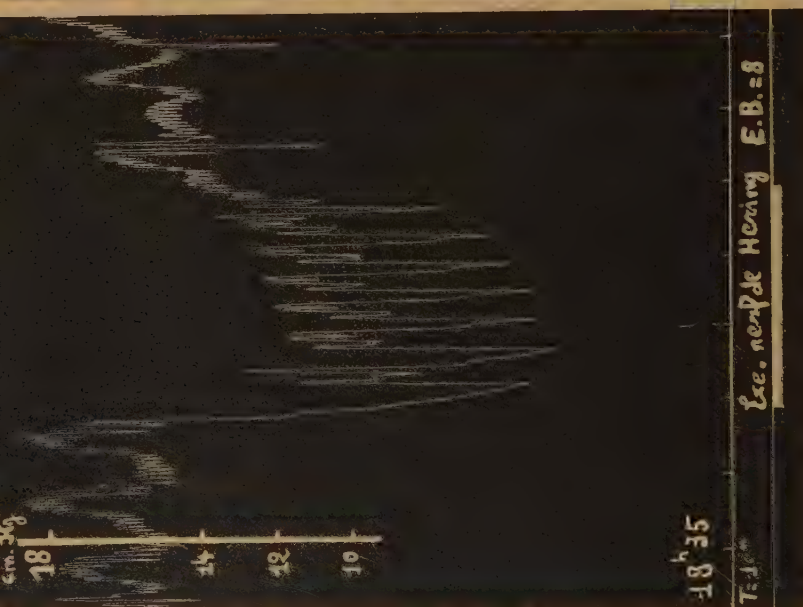
Excitation du nerf de Héring. E. B. : 7-30".
avant injection de Padutine; effet cardio-moderateur net.



TRACÉ XCVII

Même animal.

Même excitation du nerf de Héring.
après injection de Padutine : diminution considérable
de l'effet cardio-moderateur.

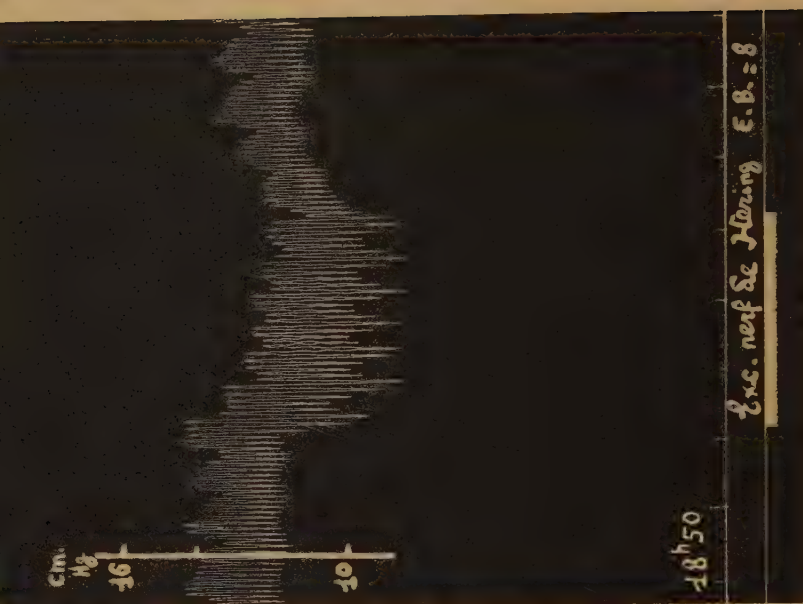


TRACÉ XCVIII

8 janvier 1935. — N° 1703.

Chien ♀ de 13,300 kg.

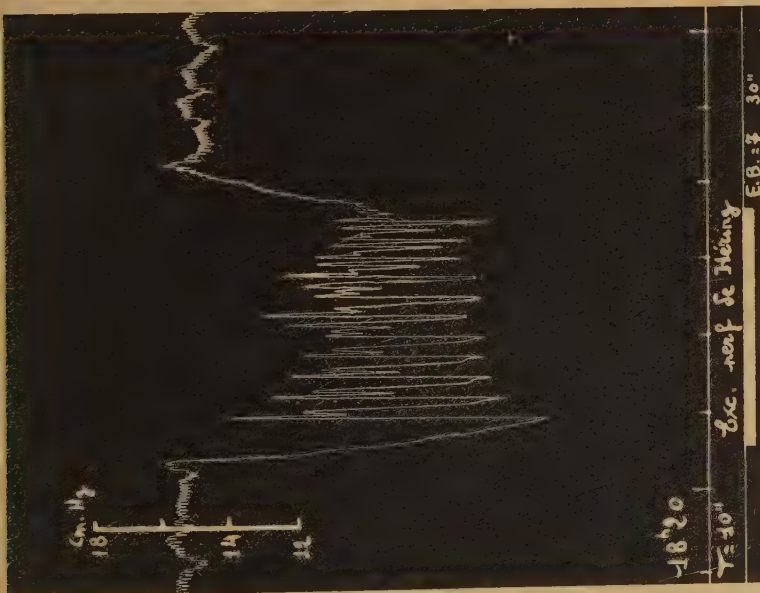
Excitation du nerf de Héring. E. B. :
8-30", avant injection de choline :
effet cardio-modérateur net.



TRACÉ XCVIX

Même animal.

Même excitation du nerf de Héring, après injection de choline
Roche : disparition complète de l'effet cardio-modérateur.

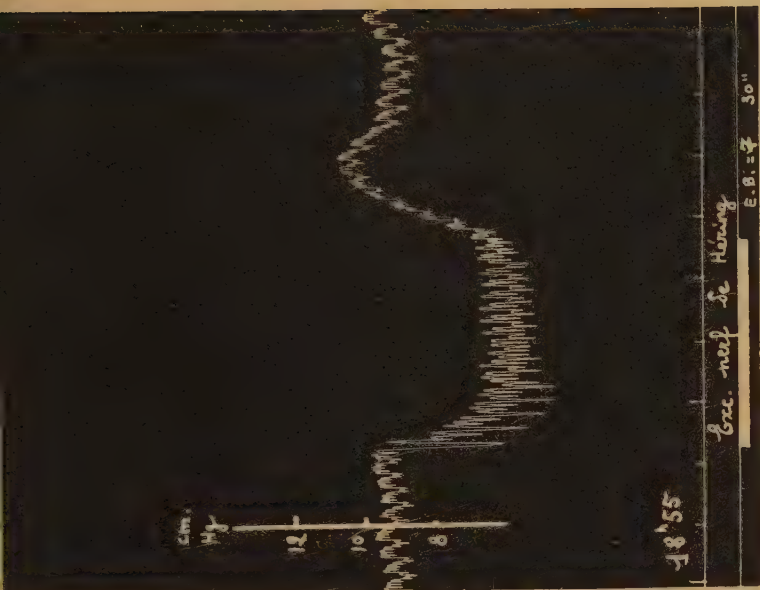


TRACÉ C

11 janvier 1935. — N° 1708

Chien ♀ de 8,200 kg.

Excitation du nerf de Héring. E. B. : 7-30", avant injection d'histamine : effet cardio-modérateur net.



TRACÉ CI

Même animal.

Même excitation du nerf de Héring; après injection d'histamine : diminution considérable de l'effet cardio-modérateur.

CHAPITRE V

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EFFET CARDIO-MODÉRATEUR DE LA DISTENSION DU SINUS CAROTIDIEN

La constitution anatomique et morphologique particulière des zones reflexogènes sinocarotidiennes permet l'utilisation commode et facile de l'excitant physiologique normal des récepteurs vaso-sensibles, situés dans la paroi des sinus, qui est en effet, la pression endosinusale-condition rarement remplie en expérimentation.

En effet, l'isolement en cul-de-sac du sinus carotidien permet de faire varier à l'intérieur du sinus la pression et d'étudier l'intensité des réponses réflexes en rapport avec le niveau de la pression endosinusale.

La technique de la distension du sinus inspirée de celles employées par E. MOISSEJEFF, E. KOCH, C. HEYMANS, etc., était la suivante :

1° Préparation de la région du sinus carotidien.

La préparation de la région du sinus carotidien était effectuée comme pour la préparation du nerf de Héring. Une fois la région complètement dégagée, on liait toutes les branches artérielles de la division carotidienne, en respectant soigneusement l'innervation sinusale. Comme il est souvent difficile sinon impossible de lier absolument

tous les vaisseaux émanant du sinus, il est avantageux de se servir du procédé indiqué par C. HEYMANS (1933) pour obturer complètement toutes les branches du sinus : on fait une suspension de poudre de lycopode dans du sérum de Ringer-Locke à 37° — 38° et on l'injecte dans le sinus à l'aide de la canule insérée dans le bout périphérique de la carotide primitive préalablement liée. Au bout de quelques minutes les petits vaisseaux du sinus sont complètement embolisés et il suffit de laver le sinus avec le sérum de Ringer-Locke tiédi à la température du corps en laissant sortir le liquide par une canule insérée dans le bout central de la carotide externe ou de la linguale.

2° Perfusion et Distension du sinus.

La distension du sinus était effectuée de la manière suivante : par la canule de François-Franck insérée dans la carotide primitive, on faisait arriver le liquide de Ringer-Locke d'un réservoir constitué par une ampoule à brôme de 200 cc. environ, maintenue sur le plan du sinus. Le tube d'écoulement inférieur de cette ampoule était en connexion à l'aide d'un tube de caoutchouc vide avec une autre ampoule à brôme remplie de mercure accrochée sur un pied universel de Boulitte et susceptible d'être déplacée dans le sens vertical suivant une échelle centimétrique. Chaque variation du niveau de cette ampoule était suivie d'une modification de pression dans tout le système et par conséquent de la pression à l'intérieur du sinus. Ces variations de pression intrasinusale étaient inscrites au kymographe de Ludwig par l'intermédiaire d'une canule de François-Franck insérée dans le bout central de la carotide externe.

Pour les expériences de longue durée, le système décrit avait reçu une adaption spéciale permettant l'irrigation continue du sinus dans l'intervalle des excitations. Dans

ce but, la tubulure latérale de la canule de François Franck insérée dans la carotide primitive servait à l'arrivée du liquide de Ringer-Locke provenant d'un réservoir de 2 litres dans lequel on faisait barboter lentement de l'oxygène. Le liquide de perfusion s'écoulait du sinus goutte à goutte par la tubulure latérale de la canule de la carotide externe. Un jeu de pinces de Mohr permettait d'établir ou de supprimer à volonté la circulation dans l'un ou l'autre système. Les deux systèmes, celui de distension ainsi que celui de perfusion étaient maintenu rigoureusement à la température du corps de l'animal. A ce sujet il paraît important de noter que la perfusion ou la distension du sinus par un liquide froid ou trop chaud abolit très rapidement la sensibilité du sinus.

* * *

A l'aide de cette technique, il est aisé de démontrer l'effet de l'administration de la vagotonine.

Là encore, on constate comme pour l'excitation faradique deux ordres de faits :

1^o La même pression intrasinusale est régulièrement suivie après vagotonine d'une augmentation importante des effets cardio-modérateurs. Souvent, alors que la distention avant vagotonine ne provoquait presque aucun effet cardio-modérateur appréciable, après vagotonine, la même distention provoque un effet cardio-modérateur non seulement beaucoup plus net mais aussi beaucoup plus durable.

2^o Le seuil de cet effet apparaît après vagotonine pour une distension nettement inférieure à celle qui était nécessaire avant la vagotonine.

1^{er} juin 1933. — N° 1380.

Chien de ♂ 18,500 kg.

10 h. 30. Anesthésie au chloralose.

11 h. et 12 h. 30. Préparation et isolement du sinus carotidien droit en cul-de-sac.

Inscription de la pression fémorale gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 30. Chloralose : 1 gr.

18 h. Distension du sinus carotidien :

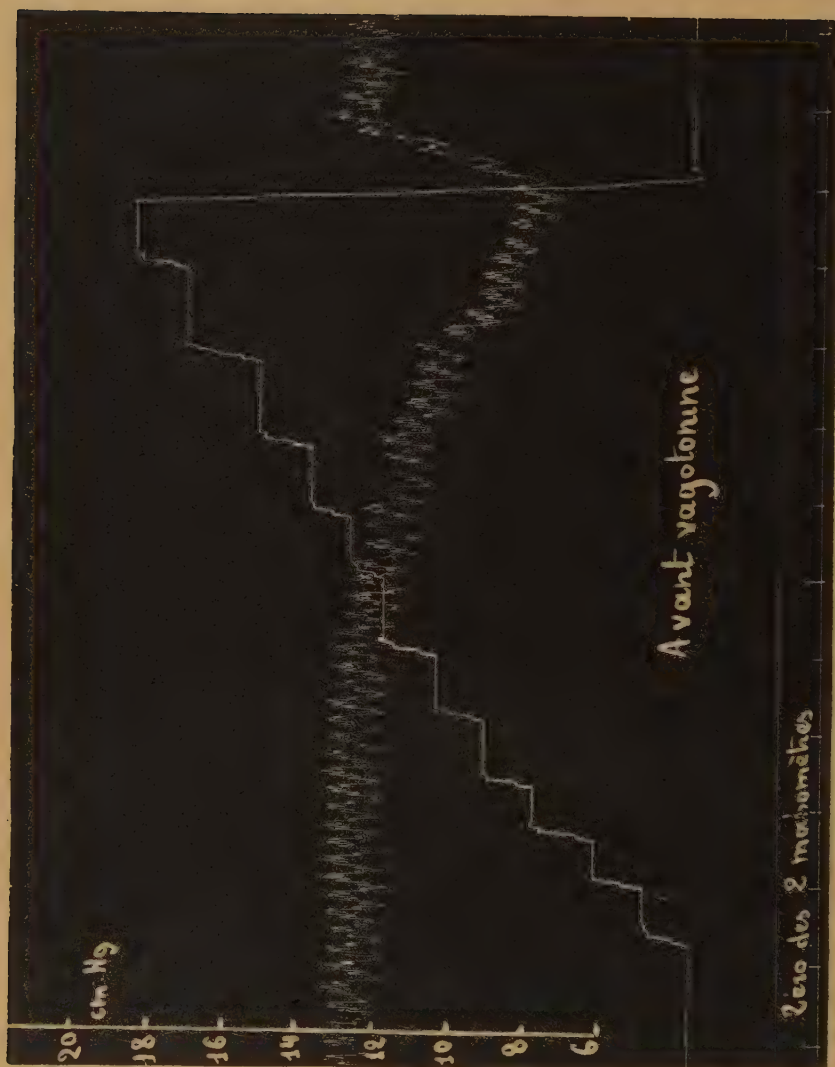
— pression endosinuale de 5,5 cm. de Hg :
effet cardio-modérateur peu marqué.

— pression endosinuale de 6,5 cm. de Hg :
effet légèrement plus marqué;

— distension par paliers successifs.

18 h. 45. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine
V. S. 57 et 2.

20 h. 10. Distension du sinus dans les mêmes conditions que précédemment : les effets cardio-modérateurs sont très nettement augmentés.

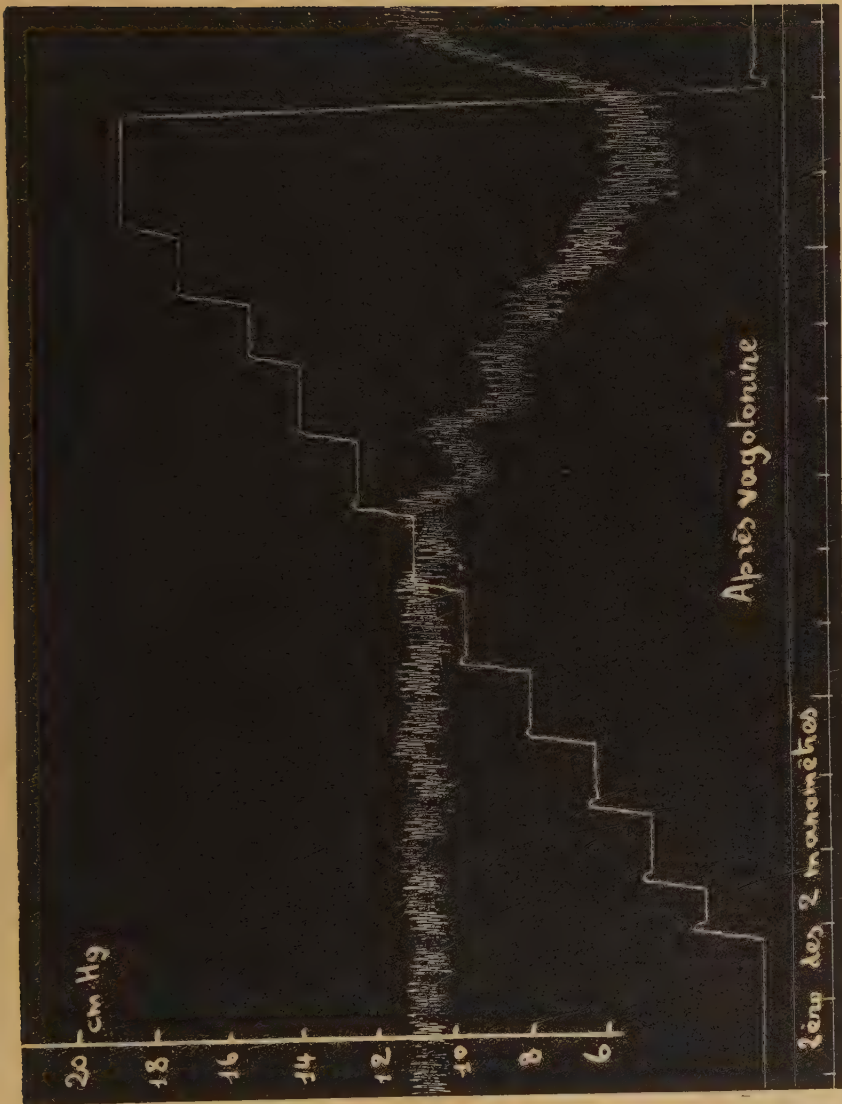


TRACÉ CIV

1^{er} juin 1933. — N° 1380.

Chien ♂ de 18,500 kg.

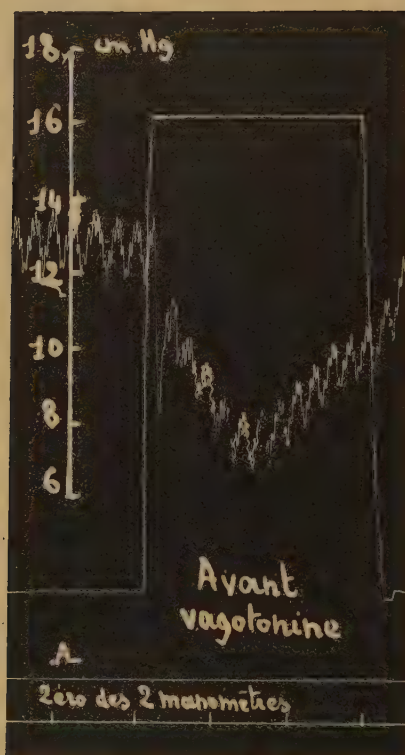
Distension progressive, par paliers successifs du sinus carotidien; avant vagotonine : pas d'effet cardio-modérateur.



TRACÉ CV

Même animal.

Même distension du sinus, 2 heures après administration de vagotonine : effet cardio-modérateur très net.

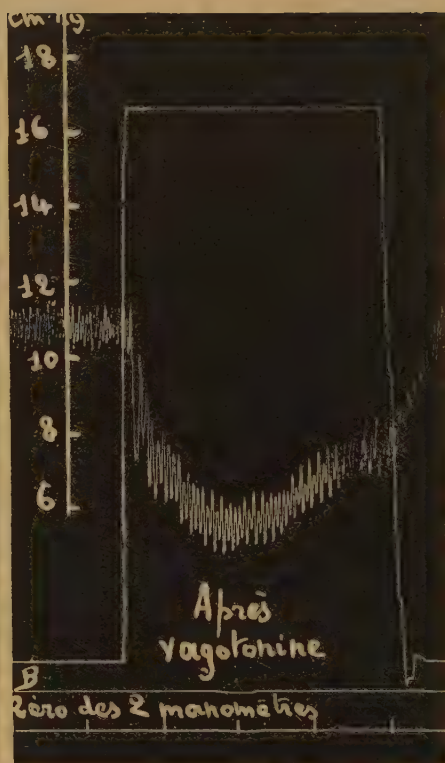


TRACÉ CII

1^{er} juin 1933. — N° 1380.

Chien ♂ de 18,500 kg.

A. Distension du sinus carotidien (6,5 cm. de Hg), avant vagotonine : pas d'effet cardio-moderateur net.



TRACÉ CIII

B. Même animal.

Même distension du sinus carotidien après injection de vagotonine : effet cardio-moderateur net.

CHAPITRE VI

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EFFET INTESTINO-MOTEUR DE LA COMPRESSION DES GLOBES OCULAIRES

Nous avons déjà rappelé que la compression des globes oculaires déclanche de nombreux effets organiques. Parmi ces effets, il est intéressant de souligner ceux qui se manifestent au niveau du tube digestif. DANIELOPOLU, a insisté sur leur description et leur mécanisme de production. Cet auteur estime que la compression des globes oculaires met en jeu au niveau du tube digestif, principalement la voie sympathique et secondairement aussi la voie parasympathique et il déclare que tous les effets de cette compression y compris ceux au niveau du cœur, ont un caractère amphotrope. Cette conception le conduit à décrire des phases successives dynamogéniques ou inhibitrices au niveau des organes à la suite de la compression oculaire suivant la prédominance locale des systèmes chez divers sujets.

Il a paru intéressant d'étudier l'action de la vagotonine sur les effets réflexes déclanchés par la compression des globes oculaires au niveau de l'intestin, principalement de l'iléon et du colon.

La technique utilisée était celle que nous avons déjà précédemment décrite : l'introduction de ballonnets dans divers segments intestinaux permet l'inscription de leurs

mouvements et l'étude des réactions aux excitations réflexes.

On constate ainsi, et d'une manière particulièrement nette, chez les animaux dont les effets intestino-moteurs de la compression des globes oculaires étaient peu marqués avant administration de vagotonine, que l'injection de cette hormone est assez rapidement suivie d'un accroissement des effets moteurs de la même excitation réflexe.

17 mars 1933. — N° 1352.

Chien ♀ de 15 kg.

14 h. 5. Anesthésie au chloralose : 1,70 gr. préparé extemporanément.

Ouverture de l'abdomen : introduction d'un ballonnet dans l'iléon; inscription des mouvements de l'iléon.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

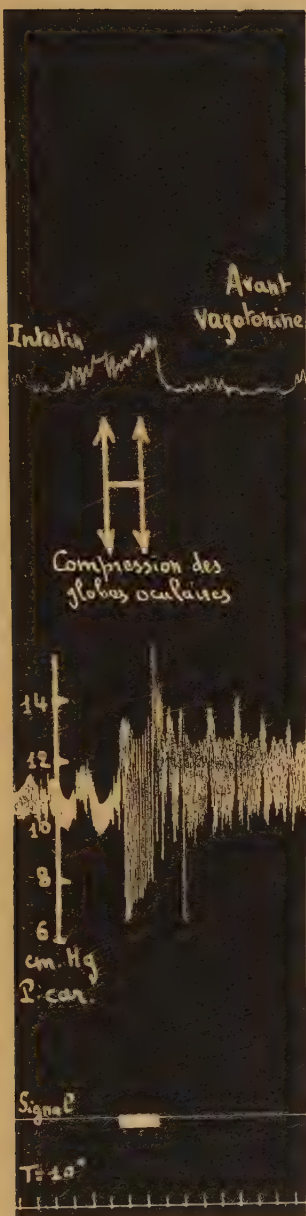
15 h. 55. R. O. C. : réflexe cardiaque léger avec effet intestinal peu marqué.

On inscrit régulièrement la pression.

17 h. Chloralose : 1 gr.

17 h. 55. Injection intraveineuse de 1/2 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 et 2.

18 h. 30. R. O. C. : très augmenté avec effet intestinal intense.

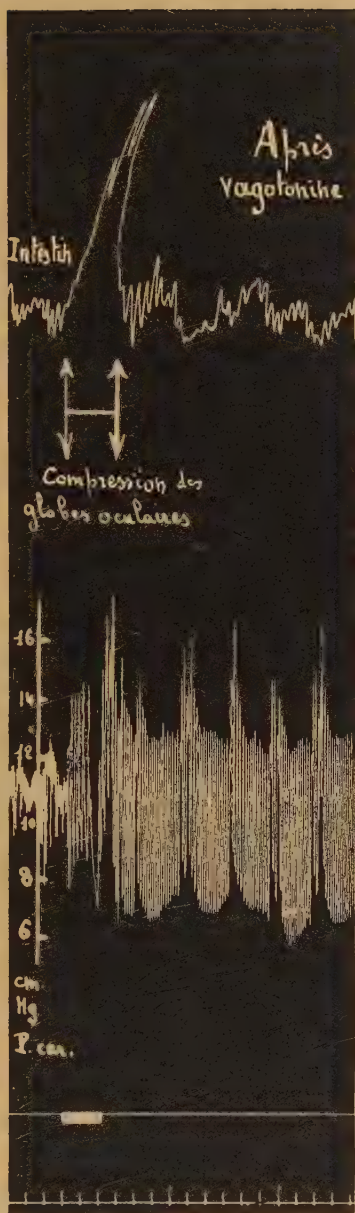


TRACÉ CVI

1^{er} mars 1933. — N° 1352.

Chien ♀ de 15 kg.

14 h. 55. Compression des globes oculaires, avant injection de vagotonine: effet cardiaque et intestinal peu marqué.



TRACÉ CVII

Même animal.

18 h. 30. Compression des globes oculaires, après injection de vagotonine: augmentation nette des effets cardiaque et intestinal.

CHAPITRE VII

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LES EFFETS RÉFLEXES INTESTINO-MOTEUR DE L'EXCITATION FARADIQUE DU NERF DE HÉRING

Déjà BAYLISS (1893) avait observé que l'excitation des nerfs dépresseurs de Cyon était suivie chez le lapin d'une augmentation du tonus et de l'amplitude des mouvements intestinaux. Mais il considéra cette action comme un effet secondaire de la vasodilatation. RECHT (1924) observa dans quelques cas chez l'homme lors de la compression digitale de la région du sinus carotidien une certaine augmentation du péristaltisme de l'estomac et de l'intestin. Ce n'est toutefois que B. KISCH (1926) qui apporta la démonstration expérimentale que la motricité intestinale était augmentée par l'excitation réflexe des nerfs de Cyon et inhibée par l'occlusion temporaire des carotides primitives. Cette action ne pouvait être due à des phénomènes circulatoires puisqu'elle se produisait même lorsqu'on pinçait l'aorte juste avant l'excitation des nerfs dépresseurs.

DANIELOPOLU et RADOVICI (1927) observèrent également en comprimant chez l'homme la région du sinus carotidien, une contraction du colon mais ils ne crurent pas devoir considérer cette action comme un effet réflexe direct.

TOURNADE et MALMÉJAC (1929) constatent de leur côté

que pendant l'excitation centripède du nerf de Héring l'intestin manifeste un accroissement parfois considérable de son tonus et de ses mouvements puis l'excitation cessant présente une phase de relâchement plus ou moins accusée. Les mêmes auteurs, avec ROCCHISANI (1933), reprenant la question et étudiant le rôle de la réduction de l'adrénalino-sécrétion dans les effets intestinomoteurs de l'excitation faradique du nerf de Héring, démontrent que cette excitation exagère la motricité intestinale, même chez l'animal préalablement décapsulé et à veines surrénales liées en amont et en aval de chaque glande.

Le tracé qu'ils publient à ce sujet (1) montre que cet effet est obtenu même lorsqu'on interrompt l'inscription de la pression pendant qu'on procède à l'excitation, ce qui élimine l'intervention réflexe possible de l'excitation des nerfs de Heger (2) par pénétration du liquide anticoagulant dans le système artériel au moment où se réalise l'hypertension par faradisation du nerf de Héring. Notons que d'après les mêmes auteurs cette action réflexe du nerf de Héring sur la musculature digestive n'a rien de spécifique puisqu'elle revient aussi aux nerfs de Heger lorsqu'on les irrite par un excitant chimique approprié (injection intra-artérielle d'urine ou d'une solution diluée de carbonate de soude).

D'ailleurs dans une note toute récente (1935), A. TOUR-

(1) A. TOURNADE, J. MALMÉJAC et L. ROCCHISANI : *Sur la réaction intestino-motrice provoquée par l'excitation de la zone sinu-carotidienne ou de son nerf.* (C. R. Soc. Biol., 15 décembre 1932, 1933, t. CXII, n° 3, p. 338.)

(2) HEGER (1887) a obtenu une élévation de la pression artérielle en injectant dans les artères périphériques des substances irritantes, comme la nicotine ou le nitrate d'argent. Il est toutefois difficile d'exclure dans ce phénomène une action sur les terminaisons nerveuses, autour des vaisseaux sanguins.

Le fait a été confirmé par PAGANO (1900), SPALITTA et CONSIGLIO (1896) et DELEZENNE (1897) qui observa que l'augmentation de pression dans l'artère d'une patte artificiellement irriguée, et connectée au tronc uniquement par ses nerfs, est suivie d'une élévation réflexe de la pression aortique.

(D'après BAYLISS, *The Vaso-Motor System*, 1923, p. 42.)

NADE et A. COURTILLET paraissent revenir sur l'importance de l'effet réflexe intestinomoteur direct déclenché par les nerfs frénateurs et attribuer davantage cette action à un mécanisme indirect puisqu'ils concluent que la suppression anatomique ou fonctionnelle du système frénateur détermine bien la réduction de tonus et des mouvements de l'intestin; dans cette réaction d'inhibition, la part qui doit être attribuée à l'hypersecrétion d'adrénaline leur paraît être prépondérante (1).

Notons encore les recherches récentes effectuées dans le laboratoire de E. KOCH en particulier par A. SCHWEITZER, paraissent montrer que chez le chien, la section suprabulbaire, au-dessous du noyau rouge, suivant la méthode de SHERRINGTON, supprime tout effet, moteur de la distension endosinuale sur la musculature digestive, comme d'ailleurs aussi tous les effets dans le domaine du parasympathique sacré, alors que les effets cardio-vasculaires de la distension sont considérablement augmentés après ladite intervention.

* * *

Nous avons étudié les effets intestino-moteurs de l'excitation faradique du nerf de Héring chez le chien en utilisant pour inscrire les mouvements, principalement au niveau de l'iléon et du côlon, la méthode classique déjà décrite des ballonnets qu'on introduit dans la lumière de l'anse intestinale choisie. L'intestin est ensuite soigneusement replacé dans l'abdomen et la plaie abdominale refermée à l'aide de pinces de Kocher. Notons aussi qu'il nous a paru indispensable de réduire au minimum les traumatismes opératoires surtout au niveau de l'intestin ainsi

(1) A. TOURNADE et A. COURTILLET : *Effet qu'entraîne sur la motricité intestinale la suppression (anatomique ou fonctionnelle) du dernier nerf frénateur.* (R. C. Soc. Biol., 24 janvier 1935, t. CXVIII, n° 11, p. 1073.)

que d'opérer relativement rapidement si l'on désire que l'intestin conserve une activité motrice normale et réponde bien aux excitations réflexes.

Nous avons pu nous convaincre que dans ces conditions l'excitation faradique du nerf de Héring est généralement suivie d'un accroissement net du tonus et de l'amplitude des contractions intestinales. Toutefois, il nous paraît important de signaler que si l'on désire obtenir des effets stables et comparables il est nécessaire, d'une part que l'anesthésie de l'animal soit parfaite pendant toute la durée de l'expérience, et d'autre part, qu'il est indispensable de maintenir la température de l'animal absolument normale.

Remarquons enfin que pour obtenir un effet intestino-moteur net de l'excitation faradique du nerf de Héring, il est indispensable de se placer à un seul d'excitation correspondant à l'effet cardio-modérateur de cette excitation, qui, chez la généralité des animaux, est toujours supérieure à l'effet dépresseur pur.

A. — Action de la vagotonine sur la motricité réflexe de l'iléon.

L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) ont étudié l'action de la vagotonine sur la motricité réflexe de l'iléon.

Une excitation identique du nerf de Héring, écrivent ces auteurs, est généralement suivie d'une augmentation du tonus et du péristaltisme nettement plus marquée après vagotonine qu'auparavant; en outre, chez certains animaux, cette excitation déclanche, après vagotonine, une série persistante de contractions intestinales en salves

(1) L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et motricité intestinale*. (*C. R. Soc. Biol.*, 14 novembre 1933, t. CXIV, n° 36, p. 1018.)

qu'on n'observait pas avant administration de cette hormone.

D'autre part, le seuil d'excitation du nerf de Héring pour lequel apparaît l'effet intestino-moteur est nettement abaissé après vagotonine.

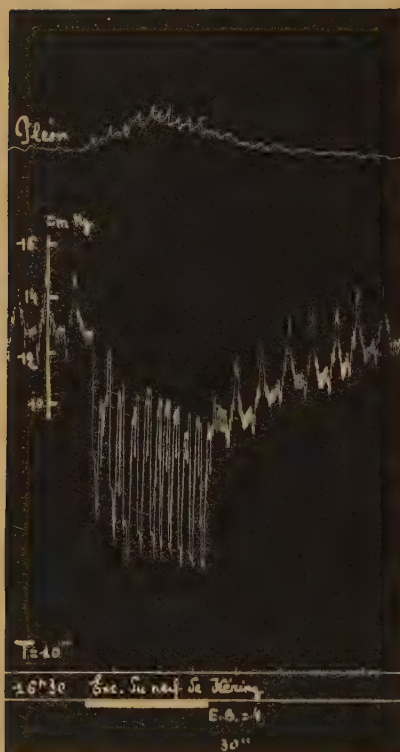
A ce sujet, il faut noter que ce seuil d'apparition de l'effet intestino-moteur a semblé être également celui pour lequel apparaît l'effet cardio-modérateur de l'excitation, le seuil d'apparition de l'effet dépresseur étant, pour sa part, généralement plus bas.

Cette action sur l'excitabilité motrice intestinale réflexe explique l'élévation du tonus de l'intestin observée à la suite d'administration de vagotonine.

30 octobre 1933. — N° 1451.

Chien ♂ de 18 kg.

- 10 h. 30. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression fémorale au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Ouverture de l'abdomen : mise en place d'un ballonnet dans l'iléon (partie moyenne) : inscription des mouvements intestinaux.
Préparation du nerf de Héring droit, que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitations au moyen d'une bobine de Du Bois Reymond.
- 16 h. 10. Excitation du nerf de Héring : pas d'effet.
E. B. : 12-30".
- 16 h. 20. Excitation du nerf de Héring : effet vaso-dilatateur seuil.
E. B. : 10-30".
Excitation du nerf de Héring : effet vaso-dilatateur net sans cardio-modération.
E. B. : 8-30".
- 16 h. 30. Excitation du nerf de Héring : effets cardio-modérateur et intestino-moteur seuils.
E. B. : 4-30".
- 16 h. 55. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine S. 67, fr. A.
On inscrit régulièrement la pression et les mouvements intestinaux.
- 17 h. 55. Excitation du nerf de Héring : effets cardio-modérateur et intestino-moteur augmentés.
E. B. : 4-30".
- 19 h. Excitation du nerf de Héring : effets cardio-modérateur et intestino-moteur très nettement augmentés.
E. B. : 4-30".



TRACÉ CVIII

30 octobre 1935. — N° 1451.

Chien ♂ de 18 kg.

Inscription des mouvements de l'iléon.
16 h. 30. Excitation du nerf de Héring:
E. B. : 4-30", avant vagotonine.



TRACÉ CIX

Même animal.

19 h. Même excitation du nerf de Héring, 30' après injection de vagotonine : augmentation nette de l'effet intestino-moteur.

**B. — Action de la vagotonine sur la motricité réflexe
du côlon.**

En étudiant l'action de la vagotonine sur les effets moteurs produits au niveau du côlon par l'excitation du nerf de Hering, nous avons retrouvé des variations de l'excitabilité motrice du côlon, absolument comparable à celles précédemment décrites au niveau de l'iléon :

a) L'administration de vagotonine est suivie d'un abaissement seuil de l'excitation du nerf de Hering nécessaire pour produire un effet réflexe moteur au niveau du côlon;

b) Après l'administration de vagotonine, les effets moteurs enregistrés, pour des excitations identiques, sont beaucoup plus marqués qu'avant administration de l'hormone pancréatique.

5 février 1935. — N° 1733.

Chien ♀ de 16,900 kg.

14 h. 35. Anesthésie au chloralose (10 cc./kg. de solution à 0,8 %).

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Héring droit, que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitations au moyen d'une bobine de Du Bois Raymond.

Ouverture de l'abdomen : mise en place d'un ballonnet dans le côlon descendant; inscription des mouvements du côlon.

15 h. 50. Le péristaltisme du côlon est normal; la pression artérielle atteint 13 cm. de Hg.

16 h. Excitations du nerf de Héring :

E. B. : 10-20"	} effet vaso-dilatateur net, sans
E. B. : 8-20"	

cardio-modération; pas d'ef-

fet intestinal.

E. B. : 6-20", effets cardio-modérateur et intestinal très net.

16 h. 20. Chloralose : 80 cc. de solution à 0,8 %.

16 h. 32. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 95 à 2.

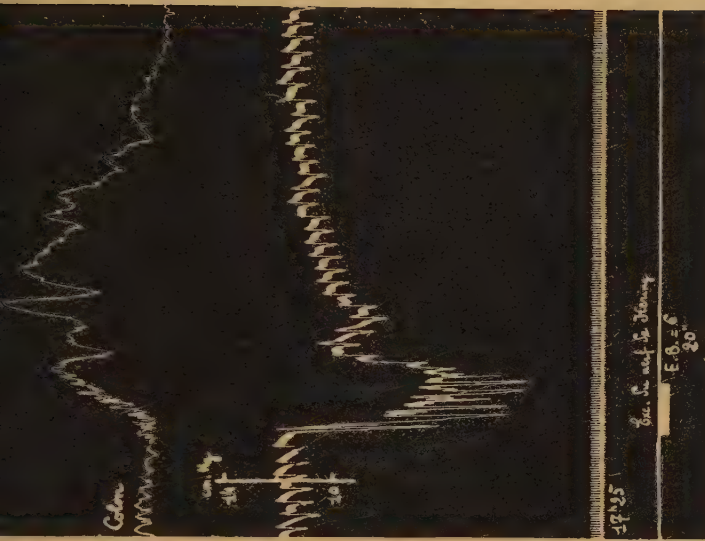
16 h. 47. Excitation du nerf de Héring : effets sans modification.

E. B. : 6-20".

17 h. 25. Excitation du nerf de Héring : effet cardio-modérateur augmenté; effet intestino-moteur très nettement plus marqué qu'avant injection de vago-tonine.

E. B. : 6-20".

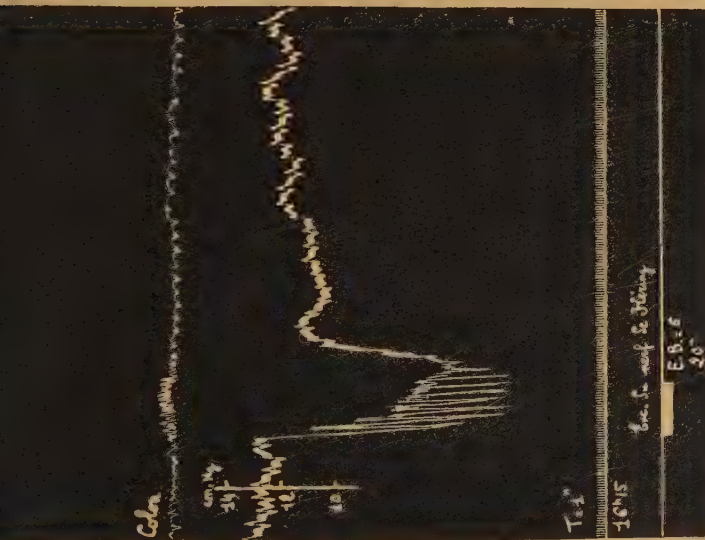
18 h. Pression artérielle : 12 cm. de Hg; le péristaltisme du côlon a augmenté dans de fortes proportions : l'organe présente spontanément des contractions rythmées successives.



TRACÉ CXI

Même animal.

17 h. 25. Même excitation du nerf de Héring, 55' après injection de vagotonine : augmentation considérable de l'effet intestino-moteur.



TRACÉ CX

5 février 1935. — N° 1733.

Chien ♀ de 16,900 kg.

Oncographie du côlon.

16 h. 15. Excitation du nerf de Héring : E. B. : 6-20' : effet intestino-moteur peu marqué.

CHAPITRE VIII

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LA RÉFLECTIVITÉ VASO-MOTRICE

L'étude de l'action de la vagotonine sur la réflectivité vaso-motrice a été entreprise sur les effets réflexes vaso-dépresseurs consécutifs à l'excitation des nerfs de Cyon ou de Héring, et sur les effets réflexes vaso-moteurs de l'excitation du nerf de Héring.

A. — Action de la vagotonine sur les effets réflexes vaso-dépresseurs, consécutifs à l'excitation des nerfs de Cyon ou de Héring.

Nous avons déjà indiqué que l'excitation du nerf de Cyon, ainsi que celle du nerf de Héring, déclanchent une double action réflexe : d'une part, une action réflexe sur les centres cardio-modérateurs, d'autre part, une action réflexe sur les centres vaso-moteurs.

On peut facilement dissocier ces deux actions réflexes en supprimant chez l'animal la principale voie cardio-modératrice centrifuge du réflexe, c'est-à-dire en sectionnant les deux nerfs pneumogastriques au cou : dans ces conditions, seul l'effet dépresseur persiste.

Notons, que, toutes les fois que l'on pratique la vagotomie double, il est indispensable de pratiquer également la trachéotomie et de placer une canule dans la trachée.

Nous avons constaté, avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH (1), que l'injection de vagotonine est suivie, chez le lapin à vagues sectionnés, de l'augmentation du réflexe dépresseur de Cyon.

De même, chez le chien vagotomisé, nous avons vu que l'injection de vagotonine est suivie d'un accroissement d'intensité de l'effet dépresseur de l'excitation du nerf de Hering.

30 janvier 1932. — N° 972.

Lapin ♀ de 2,600 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

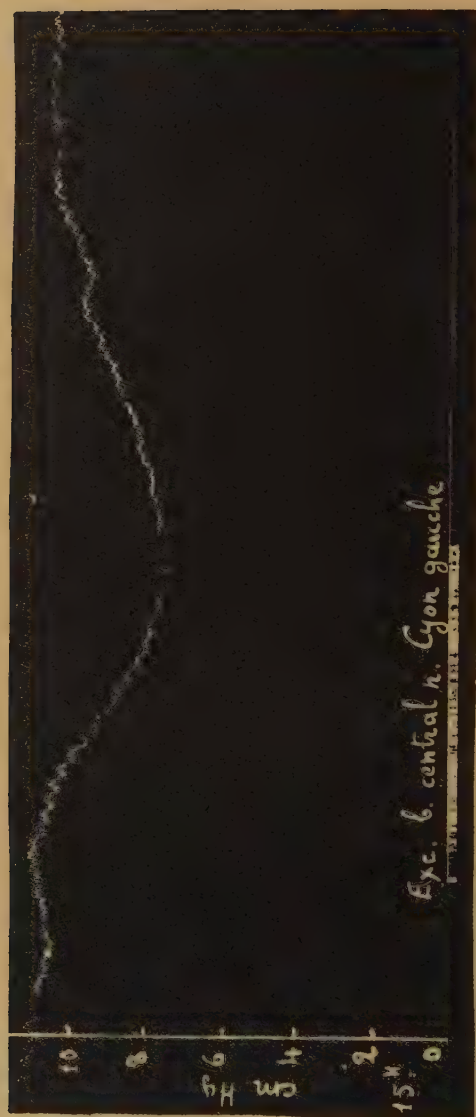
Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.

Préparation du nerf de Cyon gauche qui est chargé sur électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

- 15 h. Exc. du bout central du nerf de Cyon : effet dépresseur peu marqué.
- 16 h. 5. Injection sous-cutanée de 1/10 mgr./kg. de vagotonine V. S. 8 z.
- 16 h. 35. Exc. du bout central du nerf de Cyon : augmentation de l'effet dépresseur.
- 17 h. 45. Exc. du bout central du nerf de Cyon : nouvelle augmentation de l'effet dépresseur.

(1) D. SANTENOISE, C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et effet dépresseur des réflexes de Cyon et de Hering*. (C. R. Soc. Biol., 14 juin 1932, n° 27, t. CX, p. 1171.)

D. SANTENOISE, C. FRANCK, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et régulation de la pression artérielle*. (Revue française d'Endocrinologie, t. X, n° 6, décembre 1932.)

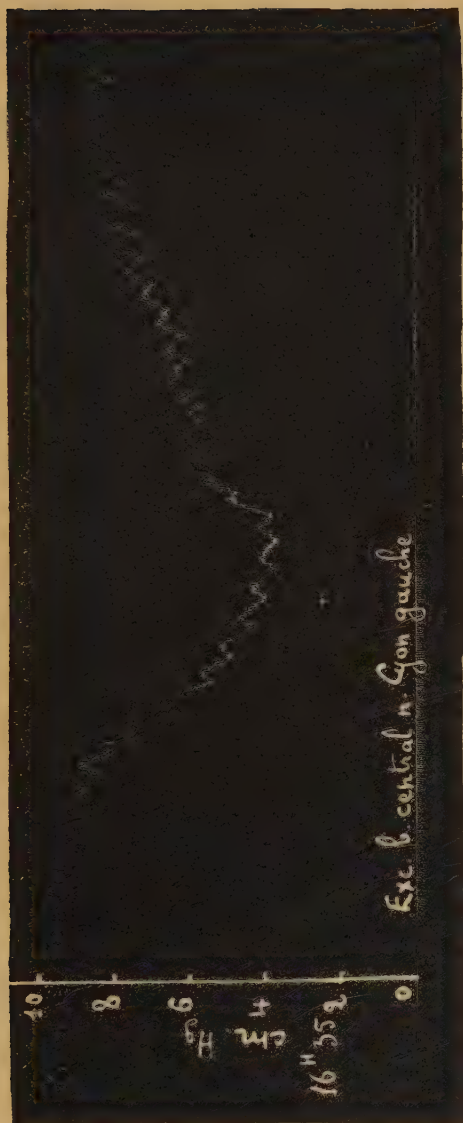


TRACÉ CXII

30 janvier 1932. — N° 972.

Lapin ♂ de 2,600 kg.; sans anesthésie.

15 h. Excitation du bout central du nerf de Cyon : effet déresseur peu marqué.



TRACÉ CXIII

Même animal.

16 h. 35. Même excitation du bout central du nerf de Cyon, après vagotonine; augmentation nette de l'effet de déresseur.

In thèse Morelle.

29 juin 1932. — N° 1134.

Chien ♂ de 8,500 kg.

9 h. 10. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale gauche au
moyen d'un hymographe de Ludwig.

10 h. 20 et 10 h. 45. Préparation du nerf de Héring droit
que l'on charge sur une électrode bipolaire pour
excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

11 h. 55. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques.
Canule trachéale.

14 h. 30. Chloralose : 0,50 gr.

14 h. 45. Exc. du nerf de Héring :

E. B : 6-20", effet dépresseur net.

E. B. : 10-20", effet dépresseur minime.

15 h. 30. Injection intraveineuse de 1 cgr./kg. de vagotonine
V. S. 26 s 2.

15 h. 50. Exc. du nerf de Héring :

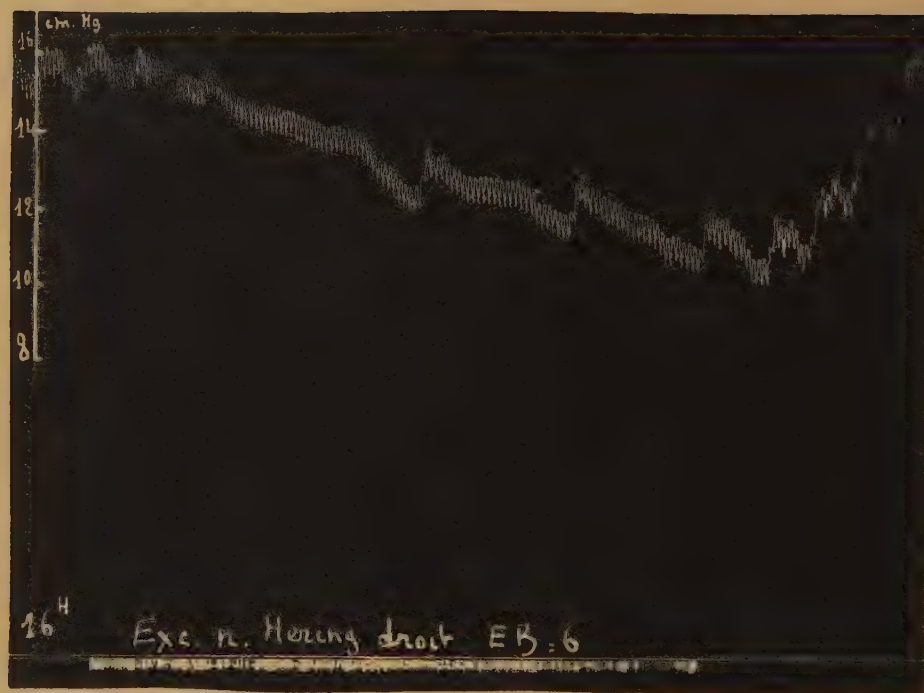
E. B. : 10-20", effet dépresseur augmenté.

16 h. 15. E. B. : 10-20", id.

16 juin 1932. — N° 1121.

Chien ♀ de 7,600 kg.

- 10 h. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression fémorale au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Préparation du nerf de Héring droit qui est chargé sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen d'une bobine de Du Bois Reymond.
- 12 h. 35. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.
- 16 h. Exc. du nerf de Héring :
E. B. : 6 (occlusion préalable de la carotide gauche) : effet vaso-dépresseur peu marqué.
- 16 h. 5. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine
V. S. 26 s 2.
- 17 h. 5. Exc. du nerf de Héring :
E. B. : 6 (occlusion préalable de la carotide gauche) : augmentation nette et précoce de l'effet dépresseur.
- 18 h. 38. Exc. du nerf de Héring dans les mêmes conditions :
augmentation intense de l'effet dépresseur.



TRACÉ CXIV

16 juin 1932. — N° 1121.

Chien ♂ de 7,600 kg.; nerfs pneumogastriques sectionnés.

16 h. Excitation du nerf de Héring : E. B. : 6... : effet vaso-dilatateur
peu marqué.



In thèse Morelle.

TRACÉ CXV

Même animal.

19. h. 38. Même excitation du nerf de Héring, après injection de vagotonine : augmentation nette de l'effet dépresseur.

B. — Action de la vagotonine sur les effets réflexes vasomoteurs de l'excitation du nerf de Héring.

Ces constatations n'ont pas paru suffisantes à D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) pour conclure formellement à une action de la vagotonine sur le parasympathique vaso-moteur.

On pouvait, en effet, objecter que l'accroissement des effets dépresseurs, observé dans ces conditions, n'était pas dû à une augmentation de l'excitabilité ou du tonus parasympathique, mais à une diminution du tonus vasculaire, n'ayant aucune corrélation avec l'administration de vagotonine. On pouvait, en particulier, invoquer des variations de ce tonus constrictor liées à des modifications humorales périphériques, telles que des modifications de la teneur du sang en CO_2 .

Ces auteurs ont pensé pouvoir éliminer ces objections en utilisant un artifice expérimental permettant d'étudier l'action centrale de la vagotonine, en éliminant les effets périphériques possibles, et de cette hormone, et des substances divers à action vaso-motrice périphérique.

A cet effet, ils ont employé la technique du train postérieur irrigué que nous avons décrite plus haut.

Ils ont ainsi constaté que l'administration de vagotonine, au chien dont le train postérieur était irrigué, provoquait un accroissement très net des effets dépresseurs dans une patte irriguée, dont la pression fémorale présentait des chutes beaucoup plus marquées et plus durables qu'avant vagotonine, pour une même excitation du nerf de Héring.

(1) D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Nouvelles recherches concernant l'action de la vagotonine sur le parasympathique*. (C. R. Soc. Biol., 1934, t. CXV, p. 697.)

Le seuil de l'effet dépresseur était assez régulièrement abaissé, d'une manière précoce, en même temps que se produisait une légère chute de la pression récurrente, en dehors même de toute excitation du nerf de Hering.

Des expériences, au cours desquelles le chien à tronc postérieur irrigué avait été dépancréaté, avant administration de vagotonine ont permis d'obtenir des résultats particulièrement nets, du même ordre.

12 septembre 1933. — N° 1440.

Chien I (perfusé) : ♂ de 17 kg.

Chloralosé à 11 h. 35.

Préparation du nerf de Héring gauche qui est chargé sur électrode bipolaire pour excitations à la bobine de Du Bois Reymond.

Inscription de la pression carotidienne droite (pression centrale), de la pression récurrente de la patte gauche irriguée.

Chien II (perfuseur) ♂ de 16 kg.

Chloralosé à 14 h. 45 : 1,60 gr.

à 16 h. 45 : 1 gr.

Inscription de la pression fémorale gauche.

Anastomose, au moyen de canules de Payr, des vaisseaux iliaques de la patte gauche du chien perfusé I, avec les vaisseaux carotidiens du chien perfuseur II.

18 h. 10. Chloralose : chien I : 0,80 gr.

chien II : 0,90 gr.

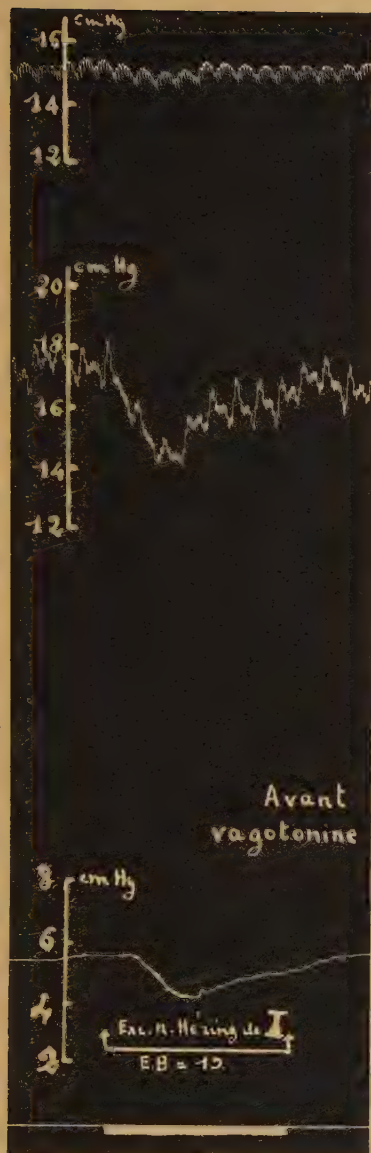
1 h. 30. Excitation du nerf de Héring (chien I dont la patte est perfusée) :

E. B. : 12-30" : effet dépresseur net.

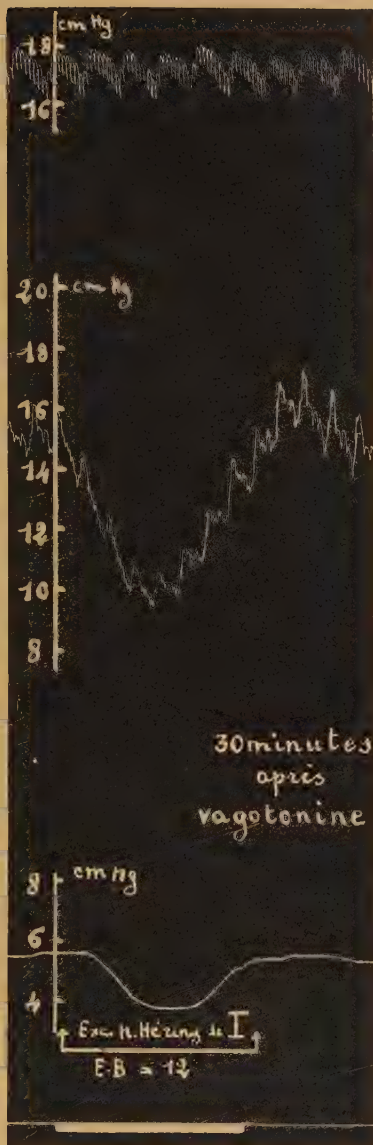
19 h. 20. Injection intraveineuse de 1,25 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 56 à 2 en ampoules au chien I.

19 h. 40. Excitation du nerf de Héring (chien I) :

E. B. : 12-30" : augmentation nette des effets dépresseurs sur la pression centrale et sur la pression récurrente.



Avant
vagotonine



30 minutes
après
vagotonine

TRACÉ CXVI

12 septembre 1933. — N° 1440.

De haut en bas :

Pression du chien donneur II,

Pression centrale du chien récep-
teur I, dont la patte gauche est
irriguée,

Pression récurrente de la patte irri-
guée.

Excitation du nerf de Héring du chien
à patte irriguée, avant vagotonine

TRACÉ CXVII

Même excitation du nerf de Héring,
après vagotonine au chien dont la
patte est perfusée : augmentation
très nette de l'effet vaso-dilatateur
(pression récurrente de la patte irri-
guée).

13 janvier 1934. — N° 1513/1514.

Chien A, perfusé, ♂ de 10 kg.

Anesthésie au chloralose à 11 h. 15.

Préparation du nerf de Héring droit de 11 h. 45 à 12 h. 5.

Préparation de l'aorte abdominale et de la veine cave inférieure de 14 h. 45 à 16 h. 45 (avec ligature des vaisseaux spermatiques et des vaisseaux de la paroi abdominale).

Inscription de la pression carotidienne droite.

Inscription de la pression récurrente de la patte droite irriguée (artère fémorale superficielle).

Chien B, perfuseur, ♂ de 20 kg.

Anesthésié au chloralose à 14 h. 35.

Préparation de la veine jugulaire externe et de la carotide primitive droites.

Inscription de la pression fémorale.

A 17 h. 5. Les anastomoses sont établies au moyen de canules de Payr :

carotide primitive du chien B et bout inférieur de l'aorte abdominale du chien A.

jugulaire externe du chien B et bout inférieur de la veine cave du chien A.

De 19 h. 15 à 19 h. 45, ablation du pancréas du chien A, à train postérieur irrigué.

20 h. Chloralose : chien A : 0,50 gr.

chien B : 1 gr.

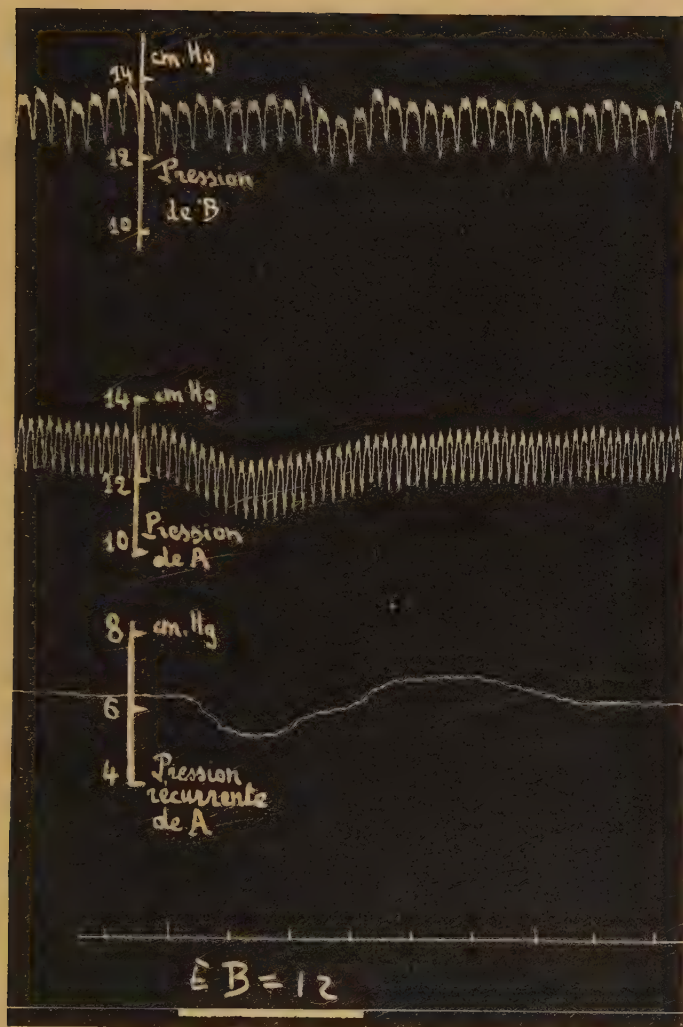
20 h. 25. Excitation du nerf de Héring droit du chien A, perfusé :

E. B. : 12-30", vaso-dilatation centrale minime ; faible chute de la pression récurrente.

20 h. 30. Injection intraveineuse de 1 cgr./kg. de vagotonine V. S. 69 & 2.

20 h. 35. Excitation du nerf de Héring du chien A, perfusé :

E. B. : 12-30", augmentation nette de la vaso-dilatation ; augmentation considérable et persistante de la chute de la pression récurrente.

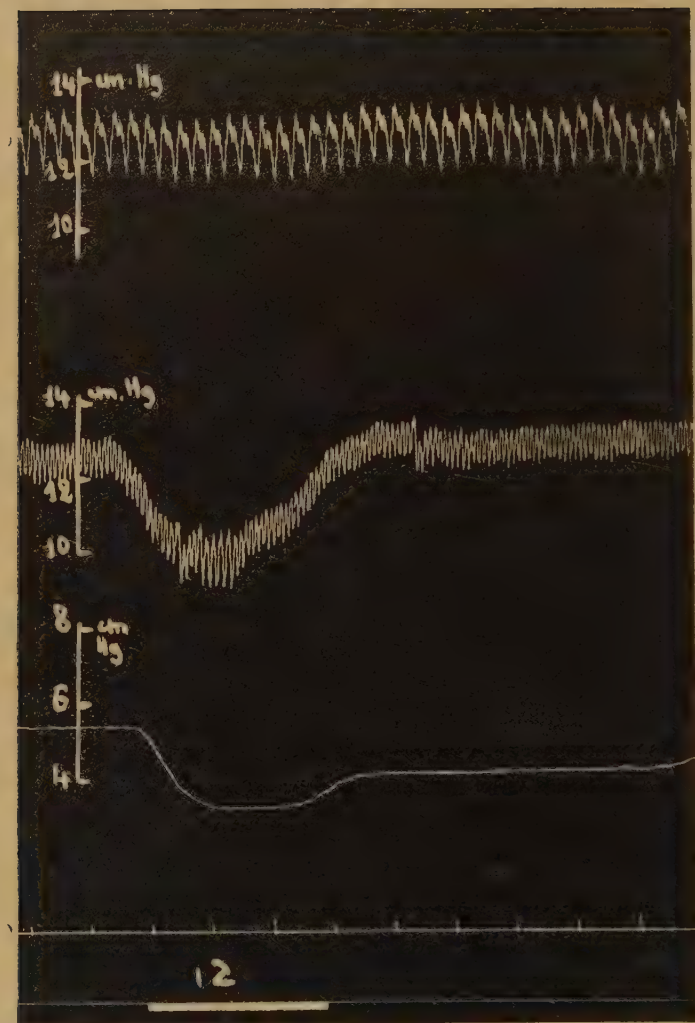


TRACÉ CXVIII

Chien A, perfusé, dépancréaté, à train postérieur irrigué par le chien B.

Excitation du nerf de Hering du chien A, avant vagotonine :

E. B. : 12-30"... : faible chute de la pression fémorale récurrente.



TRACÉ CXIX

Même expérience, après injection de vagotonine dans le tronc du chien A, circulairement isolé de son train postérieur.

Même excitation du nerf de Héring : augmentation considérable et persistante de la chute de pression fémorale récurrenté, du chien A.

CHAPITRE IX

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LE RÉFLEXE SOLAIRE

L'étude de l'action de la vagotonine sur le réflexe solaire a déjà fait l'objet d'un grand nombre d'études systématiques.

D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH (1), ayant étudié chez l'homme, l'action de cette hormone sur le système nerveux végétatif, ont observé chez la plupart des sujets sympathicotoniques une diminution nette de l'excitabilité du sympathique enregistrée par l'étude du réflexe solaire.

La rapidité de production et la netteté de ce réflexe diminue nettement après administration de vagotonine.

Dans leur première étude, ces auteurs signalaient que la diminution du réflexe solaire ne coïncidait pas avec l'augmentation du réflexe oculo-cardiaque, la diminution d'excitabilité sympathique paraissant se manifester beaucoup plus tardivement que l'augmentation d'excitabilité du vague.

Depuis cette époque, plusieurs auteurs (DESCILDRES, M^{me} GARDIEN-JOURD HEUIL, etc.) ont confirmé cette action de la vagotonine sur le réflexe solaire.

(1) D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH : *Action de la vagotonine sur le système nerveux végétatif parasympathique et sympathique chez l'homme*. (C. R. Soc. Biol., 24 mars 1932, t. CX, n° 22, p. 617)

Signalons que de récentes recherches effectuées avec la vagotonine parfaitement désinsulinée, semblent montrer que, s'il est vrai que la diminution de l'excitabilité s'exagère considérablement dans une phase tardive, tout concorde à démontrer l'existence d'une diminution d'excitabilité sympathique absolument concordante à l'augmentation d'excitabilité réflexe vagale qui apparaît très rapidement après l'administration de vagotonine.

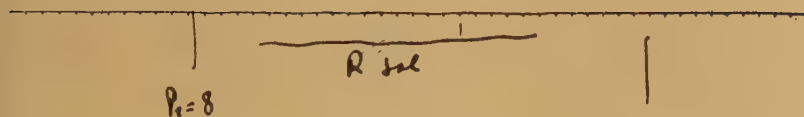
C'est pourquoi, nous croyons nécessaire de souligner que la diminution du réflexe solaire paraît se manifester en deux temps, une première diminution faisant suite assez rapidement à l'administration de vagotonine, cette diminution s'accroissant ensuite, environ une heure après injection de l'hormone.

Notons que ce temps coïncide avec l'apparition de nouvelles conditions humérales qui s'établissent progressivement après l'administration de vagotonine.

Bien que nous ne puissions entrer dans le détail de ces modifications des équilibres physico-chimiques du milieu humoral, l'exposé de cette question, comme nous l'avons déjà dit, devant faire l'objet d'un autre travail du laboratoire, il nous paraît néanmoins indispensable de signaler le fait, en raison de l'importance bien établie de l'état physico-chimique du milieu humoral dans le fonctionnement du système nerveux végétatif.

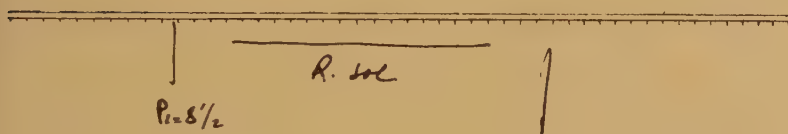
Quoiqu'il en soit, on observe très régulièrement, après l'administration de vagotonine, une diminution du réflexe solaire, diminution qui va s'accroissant et qui paraît bien traduire une diminution de l'excitabilité sympathique.

Réflexe solaire.



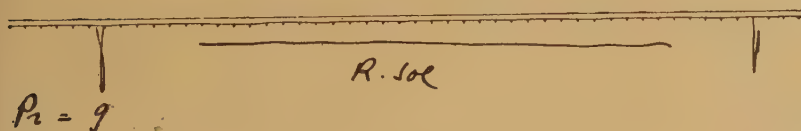
TRACÉ CXX

M. J. B... Réflexe solaire le matin à jeun, avant vagotonine.



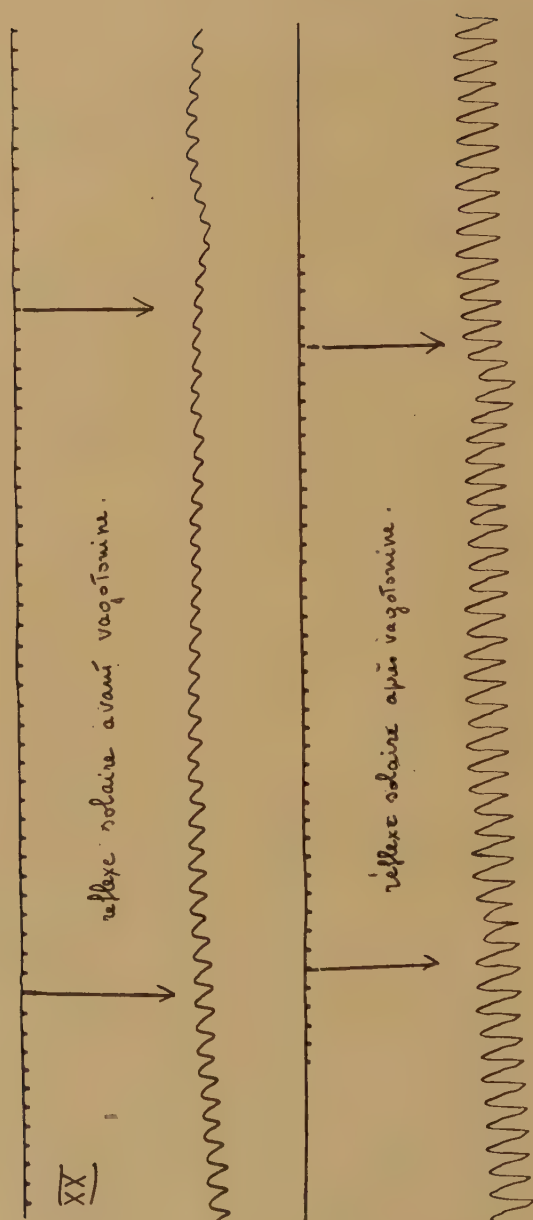
TRACÉ CXXI

Le même sujet. Réflexe solaire 15' après 1 cgr. de vagotonine. Le réflexe ne diminue pas.



TRACÉ CXXII

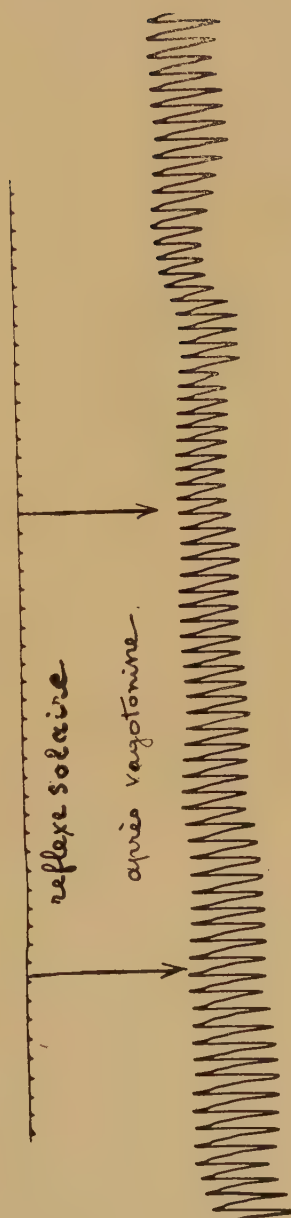
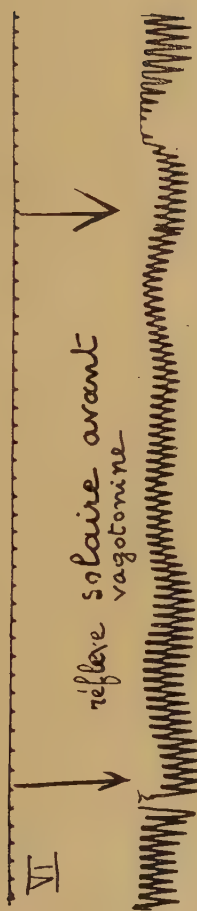
Le même sujet. Réflexe solaire 1 heure après vagotonine. Disparition du réflexe.



TRACÉ CXXIV

M^{me} G... Diminution nette du réflexe solaire après injection de vagotomine.

In thèse Gardien-Jourd'heuil.



TRACÉ CXXIV

M^{me} G... Diminution nette du réflexe solaire après injection de vagotonine.

In thèse Gardien-Jourd'heuil

*
* *

Bien qu'il y ait intérêt à étudier chez l'animal l'activité fonctionnelle du sympathique par d'autres méthodes telles que les méthodes électro-physiologiques, nous croyons devoir rappeler l'intérêt que présente l'étude du réflexe solaire et de ses variations pour l'investigation clinique du système nerveux végétatif.

Le réflexe solaire a été l'objet de la part de H. CLAUDE, L. GARRELON et D. SANTENOISE (1), d'une série de recherches systématiques et nous ne pouvons mieux faire à ce sujet que de citer leur travail paru dans le journal de Physiologie et Pathologie générale.

« Chez certains sujets, la compression progressive de la région épigastrique provoque au bout de quelques secondes, un affaiblissement du pouls se traduisant à l'oscillomètre de « Pachon » par une diminution très notable de l'indice oscillométrique et au sphygmotensiophone de Vaquez Laubry par la disparition de la vibration.

« Nos recherches expérimentales et cliniques nous ont permis d'établir avec précision le mécanisme de ce phénomène, que nous avons pu alors préconiser comme un procédé clinique d'investigation de l'excitabilité du système neuro-végétatif.

« Nous dirons dès maintenant qu'il est particulièrement net chez les sympathicotoniques et qu'on peut le faire apparaître en général aisément par une injection sous-cutanée de 1 mgr. d'adrénaline. Ce fait nous a paru important à signaler au début de cet article, car c'est à la suite de cette dernière observation que nous avons pu conduire avec succès nos recherches, pouvant ainsi obtenir à volonté

(1) H. CLAUDE, L. GARRELON et D. SANTENOISE : *Le réflexe solaire*. (*Journal de Physiologie et de Pathologie gen.*, 1924, t. 22, p. 858.)

des réflexes solaires très marqués et se prêtant par conséquent plus facilement à l'observation et à l'expérimentation.

HISTORIQUE.

« Parmi les faits signalés par les physiologistes, les premiers, rappelant le plus le réflexe solaire, semblent avoir été rapportés par BROWN-SÉQUARD et par GOLTZ. BROWN-SÉQUARD en 1856, écrasant chez le chien un ganglion semi-lunaire droit entre les mors d'une pince, produisait presque immédiatement l'arrêt des mouvements du cœur. Ce physiologiste signalait de plus que l'arrêt ne se produisait plus si, auparavant, on avait sectionné les splanchniques ou les pneumogastriques. GOLTZ en 1862, mettant à nu le cœur et les vaisseaux abdominaux d'une grenouille, donnait un coup brusque sur les viscères de l'abdomen, il se produisit aussitôt une dilatation vasculaire, puis un arrêt du cœur en diastole. L'arrêt du cœur ne se produisait plus après destruction de la bulbe ou de la moëlle.

« Ces résultats peuvent être rapprochés des cas de « mort par inhibition » signalés par les médecins légistes à la suite de traumatismes violents de l'épigastre ayant entraîné la mort subite sans qu'on puisse trouver à l'autopsie des lésions qui l'expliquent. LAIGNEL-LAVASTINE, dans sa thèse sur le plexus solaire, signale que l'arrêt du cœur consécutif à un coup violent porté sur l'épigastre ne se produit pas après ablation du plexus solaire.

« André THOMAS et J. Ch. ROUX présentent le 23 mai 1914 à la Société de Biologie une note intitulée : « Sur les modifications du pouls radial consécutives aux excitations du sympathique abdominal (Plexus solaire et ramifications terminales). Réflexe coeliaque hypotenseur. » L'irritation du plexus solaire par compression, écrivent-ils, peut exercer une action immédiate sur la circulation facile à appré-

cier par simple palpation du poulx, dans certains cas. Tandis que de la main droite on palpe la paroi abdominale à égale distance de l'ombilic et de l'appendice xiphoïde, c'est-à-dire au niveau du creux épigastrique, la main gauche explore le poulx radial. Lorsque les doigts de la main droite s'enfoncent dans la profondeur il arrive un moment où le poulx radial devient moins fort; chez quelques individus, il peut même disparaître complètement, le poulx file sous le doigt : c'est le réflexe coeliaque hypotenseur. L'affaiblissement du poulx peut être tel que celui-ci devienne imperceptible, sans que la pression de la paroi abdominale ait été forte ni douloureuse. » Ces auteurs terminent en émettant l'hypothèse d'une action réflexe agissant plus vraisemblablement sur le cœur que sur la circulation périphérique.

« On peut rapprocher ce phénomène des constatations faites par BLECHMANN : chute brusque de la pression artérielle avec parfois absence de toute oscillation au « Pachon » chez les blessés de l'abdomen et au cours des laparotomies, au moment du lavage du péritoine à l'éther.

« H. BARNSBY, A. Mac GLENNAN, G. JEANNENEY, étudiant le mécanisme du choc ont signalé d'importantes modifications sanguines au cours des opérations abdominales.

« Henri CLAUDE, le 12 février 1921, présente à la Société de Biologie sous le titre « Le réflexe du plexus solaire » une note dans laquelle, après avoir rappelé la communication d'André THOMAS et J. Ch. ROUX, il expose sa technique et ses résultats personnels obtenus avec l'oscillomètre de Pachon. » Je déprime doucement et progressivement la région épigastrique en remontant vers le diaphragme jusqu'à ce que je sente les battements aortiques et au bout d'un temps variable suivant les individus (4, 5 secondes à 20 ou 25 secondes) je vois les oscillations diminuer d'amplitude et dans certains cas, l'aiguille rester immobile.

Si on vient à relâcher la compression, après quelques secondes, les oscillations reparaissent, deux ou trois sont plus amples parfois, puis elles reprennent leur amplitude antérieure. Cette compression n'a jamais été douloureuse et n'a jamais provoqué aucun malaise. Elle n'était continuée d'ailleurs que pendant un temps assez court. » Dès cette époque, cet auteur à la suite de ces observations cliniques, a pensé à utiliser ce nouveau réflexe dans l'examen fonctionnel du rythme neuro-végétatif.

« P. BRODIN rapproche de ces résultats les constatations qu'il a faites au cours de pneumopéritoine et qu'il estime en rapport avec l'excitation du plexus solaire et de ses branches. Il s'agit d'un ralentissement du pouls d'environ dix pulsations par minute, se produisant au moment où le malade se plaint d'une sensation de barre épigastrique, c'est-à-dire alors que la distension de l'abdomen est assez marquée; ce ralentissement persiste plusieurs heures, même une journée, suivant la rapidité de résorption du gaz insufflé dans la cavité péritonéale.

« Telles sont les observations faites par les cliniciens et les physiologistes. Tous sont d'accord pour affirmer l'existence de variations importantes du pouls chez certains sujets à la suite d'excitations diverses portées dans la région abdominale.

« Si les faits signalés semblent bien ressortir au même phénomène, les interprétations données par les divers auteurs sont fort divergentes.

« André THOMAS et J.-C. ROUX émettent l'hypothèse d'une action réflexe agissant plus vraisemblablement sur le cœur que sur la circulation périphérique. Henri CLAUDE pense que c'est le plexus solaire qui est actionné. M. A.-C. GUILLAUME considère ce réflexe abdominale comme « un réflexe de compression vasculaire » et les phénomènes enregistrés comme relevant de perturbation de l'hydrau-

lique circulatoire par compression épigastrique de l'aorte.

C'est à l'analyse du mécanisme de ce phénomène ainsi qu'à la détermination de sa valeur séméiologique qu'ont tendu les recherches expérimentales que nous nous proposons d'exposer.

La variation de l'indice oscillométrique consécutive à la compression de la région épigastrique est un phénomène réflexe.

Une première série d'observations montre bien que le phénomène n'est pas dû à une perturbation de l'hydraulique circulatoire par compression de l'aorte abdominale.

Le phénomène devrait se produire chez tous les sujets et surtout chez les sujets maigres chez qui on comprime facilement et complètement l'aorte. Or, l'expérience montre qu'il n'en est pas ainsi.

« La compression de l'aorte au-dessous de la région épigastrique ou des deux fémorales ne provoque pas de réflexe. L'expérimentation montre au contraire que la compression de l'aorte abdominale effectuée loin du tronc cœliaque provoque non une diminution mais une augmentation très nette de l'amplitude du pouls. De même par l'écrasement de l'aorte avec une pince, on obtient une immédiate augmentation de la pression différentielle.

En exerçant dans la région épigastrique une double compression de chaque côté de la ligne médiane sans appuyer sur l'aorte dont on sent les battements entre les doigts, on peut déterminer le phénomène chez les sujets sensibles à la compression au même degré que lorsque l'on exerce la compression sur l'aorte.

Les agents pharmacodynamiques, modificateurs de l'excitabilité du système neuro-végétatif, influent très activement sur le phénomène.

L'injection sous-cutanée de 1 mgr. d'adrénaline le fait

apparaître très nettement après 15 à 30 minutes chez des sujets dont la compression épigastrique ne déterminait auparavant aucune diminution de l'amplitude oscillométrique. Si le réflexe solaire existait auparavant, l'adrénaline l'exagère considérablement.

L'injection sous-cutanée de 1 mgr. de salycilate d'ésérine est suivie de l'apparition ou de l'exagération pendant 5 à 10 minutes du réflexe solaire, puis de sa disparition et même de son inversion.

Le nitrate de pilocarpine en injection sous-cutanée fait d'abord diminuer ou disparaître le phénomène s'il existait avant l'injection puis dans une seconde phase le fait apparaître ou l'exalte.

L'injection sous-cutanée de 1 mgr. de sulfate neutre d'atropine le fait assez souvent apparaître.

Nous verrons de même plus loin que les repas modificateurs du tonus neuro-végétatif modifient aussi le phénomène.

« Les expériences montrant que la dépression du poulx due à la compression épigastrique est liée à l'excitabilité du système nerveux conduisent à penser qu'on se trouve en présence d'un phénomène réflexe.

ORIGINE DU RÉFLEXE.

« Il s'agissait donc, dès lors, de déterminer l'origine la voie centripète et la voie centrifuge de ce réflexe.

LAIGNEL-LAVASTINE avait constaté que l'arrêt du cœur consécutif à un choc violent porté sur l'épigastre ne se produit plus sur les chiens chez lesquels on a pratiqué l'ablation complète du plexus solaire.

La plupart des auteurs qui avaient constaté la chute du poulx après compression épigastrique avaient pensé

que l'influx centripède devait partir du plexus solaire. C'est ce que nous avons d'abord cherché à préciser.

« A cet effet, nous avons abordé directement le plexus solaire chez le lapin et le chien et nous avons porté sur le plexus des excitations, la pression carotidienne étant enregistrée au manomètre de Ludwig.

« On peut aborder le solaire par la voie dorsale ou par la voie antérieure.

1° *La voie dorsale.* — C'est le procédé de SCHIFF. Il consiste en une incision de quelques centimètres au-dessus de la région du rein gauche et intéressant toute l'épaisseur de la paroi. On dilacère aux doigts le tissu cellulaire jusqu'à ce qu'on aperçoive la capsule surrénale en arrière et autour du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique.

2° *La voie antérieure.* — Elle est plus commode. Elle nécessite une ouverture large de la cavité abdominale par une incision médiane sur la ligne blanche ou bien latérale gauche ou bien par un lambeau en forme de cœur. Après l'incision de la peau et de l'aponévrose, on dilacère le tissu musculaire au lieu de le couper afin d'éviter les sections vasculaires les hémorragies qui entraîneraient l'application de pinces gênantes. L'ouverture du péritoine se fait après avoir pincé la séreuse en un point. L'épiploon et l'intestin sont rabattus autant que possible et sans les tirer.

« On va à la recherche du rein gauche en repoussant le foie à droite et la rate à gauche pour bien dégager la région. Il faut éviter dans le cheminement au milieu des organes sous-diaphragmatiques de traumatiser le rein de le toucher même : on le cherchera seulement pour s'orienter d'après le bord interne de son pôle supérieur. A ce niveau, c'est-à-dire au-dessus et en dedans de lui apparaît un organe blanchâtre d'environ 1 cm. carré et demi de surface riche-

ment irrigué et dont se détache une grosse veine. C'est la grande surrénale, on est tout près de la région utile. On tend légèrement le mésentère pour dégager la région coeliaque; là en s'aidant de la sonde cannelée, maniée avec douceur, on cherche le tronc coelique qu'on trouve assez rapidement.

« *Chez le chien.* — Les ganglions qui composent le plexus solaire sont le plus souvent au nombre de quatre disposés symétriquement autour de l'origine du tronc coeliaque et réunis deux à deux par des fortes anastomoses. Les deux supérieurs sont les ganglions semi-lunaires les deux inférieurs les deux ganglions mésentériques supérieurs. Selon le volume de l'anastomose latérale, ganglion semi-lunaire et ganglion mésentérique d'un même côté forment deux masses nettement indistinctes et qui paraissent confondues. De même les deux ganglions mésentériques peuvent être réunis par des liens si étroits qu'ils semblent fusionnés en un seul.

« On peut avec ELLENBERGER et BAUM décrire à l'ensemble de ces ganglions et des liens qui les unissent deux parties : une partie supérieure, formant le plexus coeliaque, une inférieure, formant le plexus mésentérique supérieur.

Dans la recherche de ces ganglions, le meilleur repère est la surrénale.

L'abdomen du chien étant ouvert, pour trouver le ganglions semi-lunaire gauche, la masse intestinale est rejetée à droite. Cette manœuvre tend le tronc coeliaque et la surrénale on sent et l'on voit deux petites masses claires qui font une légère saillie. La plus élevée, la plus rapprochée du tronc coeliaque est le ganglion semi-lunaire gauche; la moins élevée, la plus rapprochée de la surrénale est le ganglion mésentérique supérieur.

La recherche du ganglion semi-lunaire droit est plus

difficile du fait de la présence de la veine cave inférieure. Mais la technique de recherche doit être exactement la même après que l'on a rejeté la masse intestinale du côté gauche.

« *Chez le lapin.* — Tantôt les deux ganglions semi-lunaires ne sont pas accompagnés d'autres ganglions, ils sont alors volumineux. Tantôt on trouve au-dessus d'eux entre l'artère mésentérique supérieure et les rénales les deux ganglions mésentériques supérieurs. Les quatre ganglions mésentériques et semi-lunaires sont réunis les uns aux autres par un treillis très compliqué de fibres nerveuses. A ces plexus aboutissent le pneumogastrique et les splanchniques. Le ganglion semi-lunaire gauche se trouve assez facilement au-dessus de la surrénale gauche en avant de l'aorte.

Le ganglion semi-lunaire droit qui est supérieur se trouve en avant de la veine cave inférieure à peu près à la hauteur de la surrénale droite.

Le plexus solaire étant ainsi découvert il est aisé d'y porter des excitations nettement limitées à ce système ganglionnaire. Nous avons employé l'excitation électrique soit l'excitation par simple toucher. Nous préférons ce dernier procédé évitant ainsi la diffusion et nous rapprochant plus des conditions dans lesquelles on obtient le réflexe solaire en clinique.

Les réponses aux excitations portées de la sorte diffèrent selon l'état neuro-végétatif du chien en expérience.

a) *Chez les chiens à R. O. C. nul ou inverse* (naturellement ou après adrénaline), le chatouillement du plexus solaire par le petit doigt est suivi, au bout de plusieurs secondes, d'une diminution très nette de la pression différentielle se prolongeant parfois quelques instants après la cessation de l'excitation.

b) *Chez les chiens à R. O. C. fortement positif.* — L'excitation décrite au lieu d'amener une diminution des oscillations de la pression artérielle n'entraîne aucune modification ou bien détermine l'augmentation.

Ce fait correspond aux cas observés en clinique où le réflexe solaire est inversé. D'autre part, il rend compte des résultats négatifs de certains auteurs dans la recherche expérimentale du réflexe solaire chez le chien qui présente en général un parasymphatique assez excitable.

c) *Chez ces mêmes animaux à R. O. C. fortement marqué* et chez lesquels le réflexe solaire est absent ou inversé, une injection sous-cutanée de 1 mgr. d'adrénaline fait apparaître très nettement au bout de 30 minutes un réflexe solaire typique quand on excite de nouveau la région solaire.

« Cette diminution de la pression différentielle est bien le fait d'une réaction particulière au plexus. En effet :

1° Seule l'excitation de la zone se trouvant à la naissance du tronc coeliaque donne la réaction signalée plus haut;

2° L'attouchement de l'intestin ne produit pas de modification si on ne tire pas le plexus solaire;

3° L'excitation ou le tiraillement du splanchnique provoque, fait classique, l'augmentation de la pression différentielle avec élévation de la pression artérielle;

4° L'attouchement ou le pincement de la surrénale a donné plusieurs fois une courbe de pression analogue à celles que GAUTRELET a signalées, caractérisées par « une série de contractions cardiaques de grande amplitude et une hausse considérable de la pression artérielle ».

5° « La compression de l'aorte abdominale est suivie, comme nous l'avons déjà vu, d'une élévation de la pression carotidienne avec augmentation de l'amplitude des

contractions cardiaques. Ce dernier fait prouve bien que dans le réflexe solaire on n'a pas affaire comme le pense GUILLAUME, à un phénomène causé uniquement par la perturbation de l'hydraulique circulatoire à la suite de la compression vasculaire; il semble au contraire qu'une compression forte de l'aorte abdominale serait plutôt susceptible de voiler le réflexe solaire.

VOIES ET MÉCANISME.

« *Voie centripète.* — L'existence d'un réflexe circulatoire prenant son origine au niveau du plexus solaire étant ainsi démontrée par l'expérimentation, il fallait en déterminer les voies et le mécanisme.

La dissection montre que le plexus solaire est en relation au moins apparente avec les filets nerveux : les uns comme les pneumogastriques et les splanchniques, prennent leur origine dans les centres cérébro-spinaux, d'autres vont se terminer dans divers organes abdominaux .

On pouvait se demander si le réflexe solaire est un réflexe à arc long ou à arc court.

Cette dernière hypothèse se posait d'autant plus que les travaux de Claude BERNARD. LEMANSKY, BUDGE, POPIELSKY, VIOLA, TRAMBUSTI, ONUF, VULPIAN, FRANÇOIS-FRANCK, MORAT, LANGLEY, LAIGNEL-LAVASTINE ont nettement mis en évidence le rôle des ganglions solaires comme centres ganglionnaires sympathiques ainsi que leur activité réflexe.

D'autre part, les expériences de BROWN-SÉQUARD montrant que la mort consécutive à un choc violent porté sur l'abdomen ne se produisait pas après section de vagues, auraient pu faire penser que l'influx centripète du réflexe solaire passait par le pneumogastrique. Il n'en est rien. En effet, après la section des deux vagues au cou, si on

porte des excitations sur le plexus solaire on enregistre une chute de pression et une diminution très nette de l'oscillation. Il nous a même semblé au cours de plusieurs expériences que le réflexe solaire se manifeste avec plus de netteté encore après la section des deux pneumogastriques.

Restaient donc les splanchniques sur lesquels nous avons pratiqué des expériences de section et d'excitation.

La section des splanchniques est suivie de la disparition du réflexe.

La section d'un seul splanchnique est suivie de la diminution de l'intensité du réflexe.

Enfin dans ce cas, l'excitation du bout supérieur du splanchnique sectionné provoque une diminution très nette de la pression différentielle.

Ces expériences montrent que le réflexe solaire est un réflexe à arc long intéressant des cellules nerveuses des centres cérébro-spinaux et dont la voie ascendante, centripète est constituée par des fibres nerveuses contenues dans les splanchniques.

Ceci est une confirmation de l'existence de fibres sensitives (LANDOIS) dans les splanchniques.

« *Voie centrifuge. — Mécanisme.* — Restait à déterminer la voir centrifuge, c'est-à-dire le mécanisme du réflexe.

Tout d'abord, l'hypothèse d'une inhibition cardiaque consécutive à l'excitation réflexe du pneumogastrique doit être écartée puisque, nous l'avons vu, le réflexe solaire se produit encore après la vagotonine double.

La comparaison avec les graphiques obtenus à la suite de l'excitation des accélérateurs pourrait faire supposer que la chute de pression observée est due à une modification du rythme. On sait en effet que, en vertu de l'accélération de son rythme, le cœur, entre les systoles très rap-

prochées les unes des autres, n'a pas le temps de se remplir et par suite de la moindre réplétion ventriculaire la quantité de sang lancée à chaque systole est moindre.

Or le réflexe solaire ne s'accompagne généralement pas d'accélération du rythme cardiaque. On observe même quelquefois un ralentissement. De plus après destruction de l'anneau de Vieussens des deux côtés et des accélérateurs partant du ganglion étoilé c'est-à-dire après section de la plus grande partie des accélérateurs on observe un réflexe solaire aussi net qu'avant. Il semble donc bien que le réflexe solaire n'est pas dû à l'accélération du rythme cardiaque.

« Les résultats observés proviennent vraisemblablement d'une réaction vaso-motrice. En effet, lorsqu'on excite la région solaire et si le réflexe solaire est positif, on constate que, pendant la diminution de la pression différentielle il se produit une vaso-dilatation abdominale intense. Quand on cesse l'excitation solaire, la vaso-dilatation disparaît progressivement en même temps que la pression redevient normale.

Dans les cas où le réflexe solaire est inversé, c'est-à-dire quand les amplitudes sont plus grandes pendant l'excitation du plexus qu'avant elles, on note au contraire une vaso-contriction abdominale.

D'ailleurs l'examen des graphiques montre, avant la production du réflexe, un temps perdu considérable, pouvant atteindre plusieurs secondes. Or, c'est un fait que l'on observe fréquemment au cours des recherches sur les réflexes vaso-moteurs.

Il semble que la voie centrifuge du réflexe emprunte les splanchniques, car après section d'un splanchnique, le réflexe diminue d'intensité.

Comment se produit cette dilatation réflexe des vaisseaux abdominaux?

« Il est permis de supposer que l'excitation du solaire transmise par les splanchniques agit sur des centres vaso-dilatateurs et met en jeu leur fonctionnement.

Les filets vaso-dilatateurs du splanchnique ont d'abord été signalés par Rose BRADFORD qui, par excitation du bout périphérique du planchnique par des courants d'induction à des intervalles d'une seconde affirme avoir obtenu une baisse de pression sanguine et avoir constaté une augmentation du volume des reins.

JOHANSSON a également trouvé dans les splanchniques quelques vaso-dilatateurs qu'il suppose se rendre aux intestins. LAFFONT a essayé d'établir que les trois dernières racines dorsales contiennent des vaso-dilatateurs pour le foie.

PAL aurait trouvé que lorsqu'on excite le splanchnique par des courants trop faibles pour provoquer une élévation de pression, l'écoulement du sang des vaisseaux pancréatiques augmente néanmoins.

François-FRANCK et HALLION ont mis en évidence, dans l'intestin et le plexus gastrique, l'existence de vaso-dilatateurs pour certaines parties et des intestions et des reins.

COMBEMALE a aussi signalé des chutes de pression par excitation des splanchniques.

GARRELON et SANTENOISE ont vu plusieurs fois, chez des animaux à sympathique très excitable, une chute de pression consécutive à l'excitation des splanchniques.

Toutefois les auteurs n'admettent pas tous l'existence de fibres vaso-dilatatrices dans les splanchniques. E. DE CYON estime que les preuves fournies en faveur des fibres vaso-dilatatrices dans les splanchniques sont bien problématiques. BIELD considère que la quantité de vaso-dilatateurs dans les splanchniques est trop insignifiante ou plutôt que le domaine vasculaire qu'ils régissent a une

étendue trop faible pour pouvoir exercer une influence notable sur la circulation pendant l'excitation du splanchnique.

« Si on n'admet pas l'existence de fibres vaso-dilatatrices dans les splanchniques, on peut toujours supposer que dans le réflexe solaire comme dans l'excitation du nerf de Cyon, la vaso-dilatation observée est consécutive à la paralysie des centres vaso-constricteurs.

Quoi qu'il en soit les phénomènes vaso-moteurs abdominaux semblent jouer un rôle de première importance dans la production du réflexe solaire vaso-dilatation lorsqu'il est positif, vaso-contriction lorsqu'il est inverse.

Ce mécanisme serait suffisant pour expliquer la chute de pression.

Toutefois, les effets vaso-moteurs ne semblent pas localisés exclusivement à l'abdomen.

En effet, après la section des deux splanchniques et la vaso-dilatation paralytique consécutive, l'excitation du bout supérieur d'un splanchnique nous a encore donné une diminution de pression différentielle peu apparente, sans doute, mais indéniable.

On pourrait penser comme E. DE CYON, et comme BAYLISS pour le réflexe dépresseur qu'il y a mise en jeu non seulement du système vasculaire de l'abdomen mais encore vaso-dilatation des autres artères du corps.

« Nous pensons que pour le réflexe solaire il s'agit plutôt de l'intervention de phénomènes vaso-moteurs pulmonaires. MOREL et ARLOING constatèrent en effet que chez les animaux subissant des irritation des viscères abdominaux, la pression s'élève dans l'artère pulmonaire par suite de la vaso-contriction des vaisseaux du poumon.

BRADFORD et DEAN, François-FRANCK mirent en évidence le même phénomène.

Nous avons de plus observé que l'expiration forcée est

accompagnée d'une diminution très nette de l'indice oscilométrique, peut-être parce que, comme l'ont montré HEGER et d'ARSONVAL, pendant l'expiration la résistance augmente et la circulation pulmonaire se ralentit.

Ainsi le réflexe solaire résulterait en dernière analyse d'un double phénomène vaso-moteur.

Quand le réflexe solaire est positif, il y a, d'une part, une vaso-dilatation abdominale, c'est-à-dire une vaso-dilatation dans la grande circulation; d'autre part une vaso-constriction pulmonaire, c'est-à-dire une vaso-constriction dans la petite circulation. La première de ces réactions vaso-motrices se produisant en aval du ventricule gauche diminue de ce fait pour celui-ci la résistance périphérique. La seconde se produisant en amont de l'oreillette gauche limitera la réplétion de cette cavité. Ces deux réflexes vaso-moteur, vaso-dilatateur en aval, vaso-constriction en amont, ajouteront leur effet pour rendre plus petite la pression différentielle et par conséquent plus petit aussi l'indice oscillométrique.

Le réflexe solaire est un réflexe du système thoracolumbaire ou sympathique vrai. Nous avons vu en effet que le vague n'intervient nullement dans sa production. D'autre part, ses voies centripètes et centrifuges, fibres sensitives du splanchnique, fibres vaso-motrices du splanchnique, fibres vaso-constrictrices pulmonaires sont en rapport avec la moelle dorsale.

C'est donc un réflexe neuro-végétatif purement sympathique.

« Nous avons entrepris des recherches pour savoir si nous pouvions l'utiliser pour interroger l'excitabilité du sympathique.

Nous avons vu qu'il était d'autant plus net que cette excitabilité était plus marquée et nous l'avons vu varier

par suite de l'intervention de facteurs modifiant cette excitabilité sympathique.

Les auteurs rappellent ensuite en particulier l'influence des repas : le réflexe solaire est particulièrement accusé en période digestive. De cette variation d'ordre physiologique découle une règle précise pour l'observation des réflexes végétatifs : *c'est la nécessité de toujours explorer à jeun le tonus organo-végétatif* ou tout au moins de tenir compte des variations digestives.

De même certains agents pharmacodynamiques modifient le réflexe solaire :

L'*adrénaline* accentue ou fait apparaître le réflexe solaire ; la morphine paraît avoir une influence à peu près semblable à l'atropine en produisant une sédation des deux systèmes antagonistes et particulièrement du parasympathique.

La *pilocarpine*, à la dose de 1 cgr. en injection sous cutanée, produit dans une première phase d'assez courte durée une disparition du réflexe solaire puis, au bout de peu de temps, le réflexe solaire reparait et s'exalte. Cette seconde phase semble généralement plus longue que la première.

En ce qui concerne la recherche du réflexe solaire en clinique, les auteurs indiquent la méthode suivante :

« *Technique.* — Le sujet à jeun depuis la veille au soir sera examiné le matin ; il est couché dans le décubitus dorsal, à son aise, débarrassé des causes de striction que ses vêtements peuvent réaliser. On commande au sujet d'entr'ouvrir la bouche, de respirer librement, d'éviter les inspirations et les expirations forcées, de ne pas retenir sa respiration, et, d'autre part, de ne pas se défendre en contractant les muscles de la paroi abdominale. Il est très important de mettre le malade en confiance, afin d'éviter toute surprise de sa part et d'écarter entre causes d'erreur, le facteur émotionnel qui perturberait les résultats.

« On applique au poignet du sujet le brassard de l'oscillomètre sphymométrique de Pachon et on recherche l'oscillation maxima. On peut alors pratiquer la compression de la région épigastrique au niveau de la ligne ombilico-xyphoïdienne et en son milieu, la pression sera exercée à deux mains obliquement, c'est-à-dire se dirigeant dans la profondeur vers la coupole diaphragmatique. Les doigts seront juxtaposés et agiront par leur pulpe progressivement et d'une manière diffuse. Il faut opérer sans brusquerie mais avec une certaine énergie suivant l'épaisseur de la paroi de manière à sentir les battements aortiques sans toutefois écraser le vaisseau. On peut aussi mettre en évidence le réflexe solaire par la méthode oscillatoire avec le sphymotensiophone de Vaquez-Laubry. Il se manifeste alors par la disparition de la vibrance du pouls.

Bien que la constatation du phénomène puisse être ainsi faite directement par simple lecture des amplitudes oscillométriques sur le cadran de Pachon, il y a grand intérêt cependant à employer la méthode graphique qui permet d'avoir des résultats objectifs et comparables entre eux. Nous employons toujours cette méthode dans nos recherches cliniques utilisant le polygraphe de Jacquet muni d'une capsule oscillographique conjuguée avec l'oscillomètre de Pachon.

On voit que la recherche du réflexe solaire est d'une technique facile pouvant être aisément faite dans la pratique courante.

Associée à celle du réflexe oculo-cardiaque, cette recherche donnera des renseignements précieux sur le tonus vago-sympathique, le R. O. C. traduisant plus particulièrement l'excitabilité para-sympathique tandis que le solaire est fonction de l'excitabilité du sympathique.

CHAPITRE X

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LE RÉFLEXE HYPERTENSEUR DÉCLANCHÉ PAR L'EXCITATION DU BOUT CENTRAL DU NERF HYPOGASTRIQUE

L'étude expérimentale précise de l'excitabilité réflexe sympathique s'est heurtée pendant longtemps à des difficultés multiples, soit de réalisation technique, soit d'interprétation des résultats.

De plus, pendant longtemps, l'expérimentateur n'a pas eu à sa disposition de réflexe empruntant la voie sympathique comme voie efférente, pouvant être étudié par les méthodes précises d'électro-physiologie.

C'est pourquoi, il faut souligner l'intérêt de l'étude des lois de sommation de l'effet hypertenseur de l'excitation du bout central du nerf hypogastrique, effectuée pour la première fois par ABUREL et A. et B. CHAUCHARD.

Dans la séance du 1^{er} juin 1927 de la Société nationale de Chirurgie, R. LERICHE et P. STRICKER rapportent le résultat de leurs recherches expérimentales sur le nerf présacré qu'ils définissent comme étant le nerf ou les nerfs qui résultent de la réunion devant la cinquième lombaire des deux troncs nerveux latéro-aortique au-dessous de l'artère mésentérique inférieure. Ces auteurs signalent que physiologiquement on ne sait rien de ce nerf. Pour essayer de préciser sa signification, ils étudient, chez le

chien, les effets de l'excitation soit du bout périphérique, soit du bout central de ce nerf sur la circulation générale et la circulation périphérique. Dans ce but ils ont enregistré, d'une part, la pression carotidienne centrale, d'autre part, la pression récurrente dans le bout périphérique de l'artère iliaque. Dans ces conditions, ils constatent que l'excitation du nerf présacré donne une immédiate élévation de pression, suivie d'une chute au niveau de la carotide et au niveau de l'hypogastrique. Le nerf étant coupé, l'excitation du bout périphérique n'influence ni la circulation générale, ni la circulation périphérique enregistrée. Au contraire, l'excitation du bout central modifie la circulation centrale et la circulation périphérique exactement comme l'excitation du tronc intact, les deux courbes de pression étant exactement parallèles. Ils tirent de leurs expériences la conclusion que le nerf présacré est un nerf avant tout sensitif dont l'excitation déclenche directement ou indirectement des variations de pression notables dans la circulation générale et dans celle du petit bassin.

E. ABUREL et A. et B. CHAUCHARD (1931) ont repris cette étude en mesurant, par des méthodes électrophysiologiques, l'excitabilité des voies centripètes sympathiques dans le réflexe vaso-moteur hypertenseur par excitation du nerf hypogastrique. Ils signalent, qu'en se plaçant au-dessus du seuil de hausse de pression, on observe une chute de pression par excitation du bout central du nerf hypogastrique préalablement lié. L'excitation mécanique produit le même effet. Ils ajoutent que si l'on sectionne les voies qui relient le ganglion mésentérique inférieur au ganglion mésentérique supérieur, il ne se produit plus de réaction vaso-motrice par stimulation du nerf hypogastrique. Il ne s'agit donc pas d'un réflexe localisé qui aurait pour centre le ganglion inférieur ou un ganglion du plexus hypogastrique.

Cette dernière observation est en accord avec les données classiques concernant la physiologie de ce nerf.

En effet, D. COURTADE et J.-F. GUYON (1897) insistent sur l'absence de toute élévation de pression artérielle, lorsqu'on isole le ganglion mésentérique inférieur de ses connexions médullaires, par excitation du bout central du nerf hypogastrique, alors qu'on observe toujours une élévation de pression. Par contre, l'isolement du ganglion mésentérique inférieur de ses connexions médullaires ne supprime pas les autres effets réflexes déclanchés par l'excitation du bout central du nerf hypogastrique, en particulier ceux au niveau de la vessie (SOKOWNIN, 1878; LANGLEY et ANDERSON, 1894; LANGLEY, 1900), du rectum (LANGLEY et ANDERSON, 1894; D. COURTADE et J.-F. GUYON, 1897, AL. VON LEHMANN, 1912), etc...

L. WEEKERS (1905-1906), dans son travail sur l'innervation sécrétoire et vaso-motrice de la prostate, signale que l'excitation du bout central du nerf hypogastrique (branche descendante du ganglion mésentérique inférieur) est suivie d'une augmentation du volume de la prostate indiquant une vasodilatation au niveau de cet organe.

Les effets vaso-moteurs de cette excitation réflexe du bout central du nerf hypogastrique rentreraient donc dans la règle formulée par NUEL (1886) (1) que l'excitation d'un nerf sensible produit une vaso-dilatation de l'organe où se rend le nerf et une vaso-constriction dans d'autres territoires (SCHIFF, SNELLEN, LOVÉN).

Notons enfin que suivant les recherches toutes récentes de Z.-M. BACQ (1935), le nerf hypogastrique serait constitué d'un mélange de fibres cholinergiques et adrénergiques avec grande majorité de fibres cholinergiques.

*
* *

(1) NUEL : Article vaso-moteur, p. 617. (*Dict. de Deschambre.*)

La découverte et la préparation du nerf hypogastrique chez le chien se fait assez facilement. Nous pratiquons chez le chien une incision de la peau paramédiane le long du pénis que nous prolongeons ensuite de quelques centimètres sur la ligne médiane à partir du pénis. Le pont entamé entre les deux incisions est sectionné entre deux ligatures. Chez la chienne, l'incision est purement médiane.

On incise ensuite les muscles abdominaux sur la ligne blanche et on pénètre dans la cavité péritonéale. En reclinant d'un côté les anses intestinales, de l'autre côté la vessie, on aperçoit très facilement les deux nerfs hypogastriques à leur émergence du ganglion mésentérique inférieur, au niveau de la partie terminale de l'aorte abdominale. On isole un des deux nerfs vers le milieu de son trajet entre la vessie et le ganglion et on le charge sur l'électrode excitatrice. On sectionne ensuite le nerf assez près de la vessie. Cette dernière remarque nous paraît assez importante. Il ne suffit pas de lier le nerf en aval du point où on l'excite car très souvent on constate des phénomènes de diffusion du courant. En particulier, nous avons pu observer que la chute de pression qui chez certains animaux se produit lorsqu'on excite le bout central de l'hypogastrique simplement lié, disparaît complètement lorsque l'on sectionne le nerf. L'excitation du bout central déclanche alors régulièrement des effets hypertenseurs.

* * *

Il nous a paru intéressant d'étudier l'influence de la vagotonine sur ce réflexe hypertenseur consécutif à l'excitation du bout central du nerf hypogastrique.

Nous avons pu constater, avec V. BONNET, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH, que l'administration de vagotonine est assez rapidement suivie d'une diminution nette de cet effet hypertenseur.

Chez certains animaux, cet effet hypertenseur disparaît totalement et l'on ne peut le faire réapparaître, même en augmentant l'intensité des excitations.

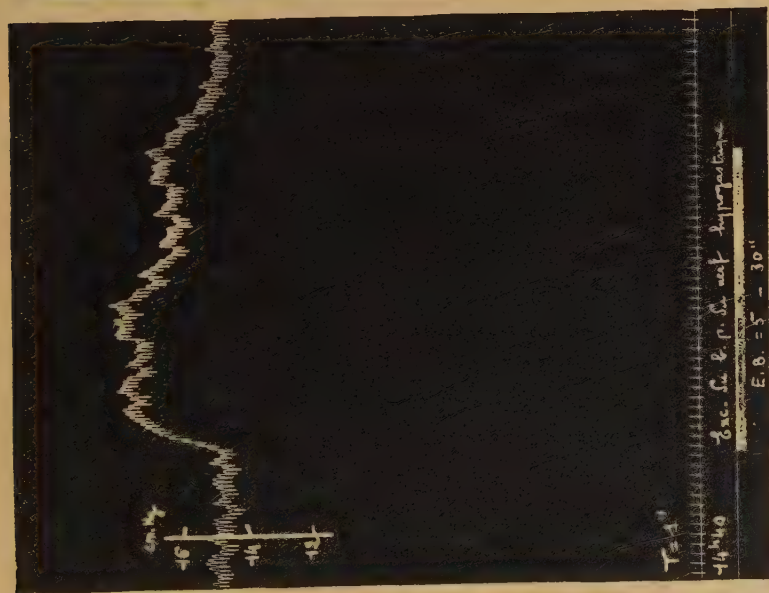
Ces modifications d'intensité de la réaction hypertensive sont particulièrement démonstrative chez les animaux que l'on a préalablement privé des influx frénateurs par section des nerfs de Cyon et des nerfs de Héring.

Ces faits traduisent, ainsi que nous le montrerons d'une manière précise, une diminution nette de l'excitabilité réflexe sympathique à la suite de l'administration de vago-tonine.

1^{er} février 1935. — N° 1726.

Chien ♀ de 6,600 kg.

- 9 h. 50. Anesthésie au chloralose (90 cc. de solution à 0,8 %).
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Ouverture de l'abdomen : préparation du nerf hypogastrique gauche; section du nerf dont on place le bout central sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen de la bobine de Du Bois Reymond.
- 13 h. 55. Chloralose : 60 cc. de solution à 0,8 %.
Température rectale : 37° 8.
- 14 h. 25. Excitation du bout central du nerf hypogastrique
E. B. : 8-30", pas d'effet hypertenseur;
E. B. : 7-30", effet hypertenseur peu apparent.
E. B. : 5-30", effet hypertenseur très net.
- 14 h. 55. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vago-tonine
S. 90.
- 15 h. 10. Excitation du bout central du nerf hypogastrique :
E. B. : 5-30", l'effet hypertenseur a totalement disparu.

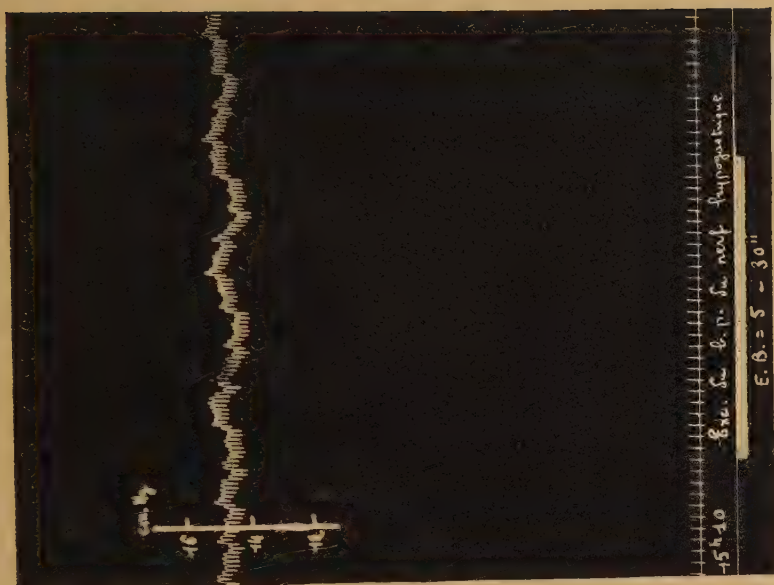


Tracé CXXV

1^{er} février 1935. — N° 1726.

Chien ♀ de 6,600 kg.

14. h. 40. Excitation du nerf hypo-gastrique:
E. B. : 5-30° : effet hypertenseur net.



Tracé CXXVI

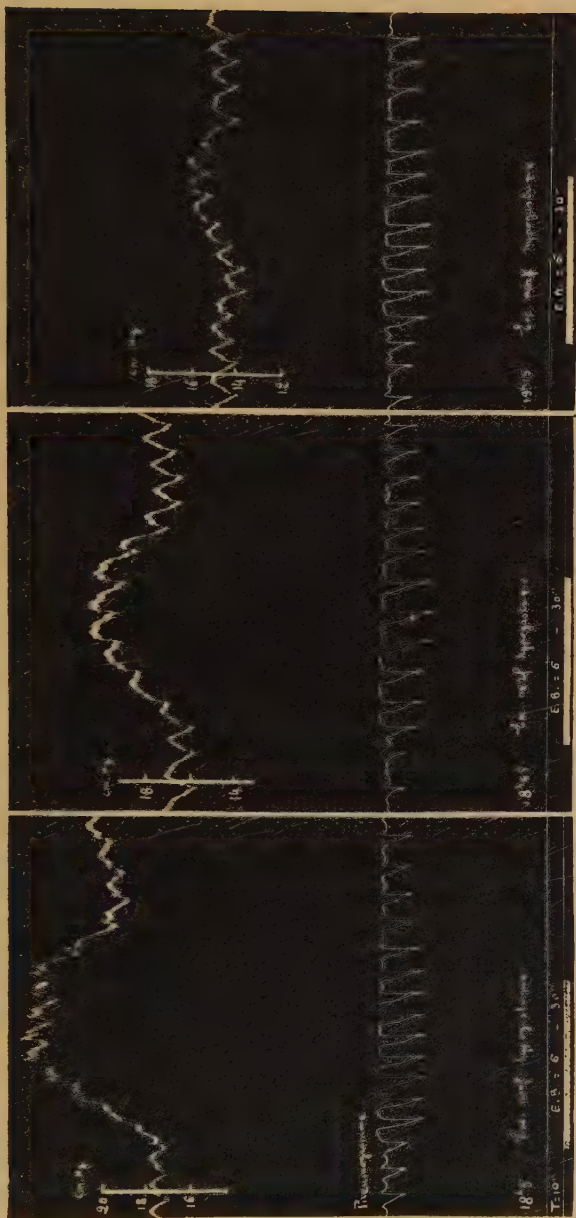
Même animal

15 h. 45. Même excitation du nerf hypogastrique,
20' après injection de vago-tonine :
disparition de l'effet hypertenseur.

17 mai 1935. — N° 1781.

Chien ♂ de 10,800 kg.

- 14 h. 40. Anesthésie au chloralose (0,08 gr./kg.).
- 15 h. et 15 h. 45. Ouverture de l'abdomen : préparation du nerf hypogastrique gauche. Le bout central du nerf sectionné est placé sur une électrode excitatrice.
- Chloralose : 0.40 gr.
- 16 h. 5. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.
- On laisse l'animal se stabiliser.
- 16 h. 50. Ligature et section bilatérale des nerfs de Héring.
- 17 h. 40. Chloralose : 0,50 gr.
- Recherche de l'effet hypertenseur produit par l'excitation électrique du nerf hypogastrique; on s'assure que les effets sont stables.
- 18 h. 5. Excitation du nerf hypogastrique :
- E. B. : 6-30", effet hypertenseur très net.
- 18 h. 30. Injection intraveineuse de -5 mgr./kg. de vagotonine V. F. 1.
- 18 h. 45. Excitation du nerf hypogastrique :
- E. B. : 6-30", effet hypertenseur encore marqué.
- 19 h. E. B. : 6-30", diminution nette de l'effet hypertenseur.
- 19 h. 15. E. B. : 6-30", l'effet hypertenseur a presque totalement disparu.



TRACÉ CXXVII

17 mai 1935. — N° 1781.

Chien ♂ de 10,800 kg.

Nerfs pneumogastriques et nerf de Hering sélectionnés.

18 h. 5. Excitation du nerf hypogastrique : E. B. : 6-30° ; effet hypertenseur considérable.

TRACÉ CXXVIII

Même animal.

18 h. 45. Même excitation du nerf hypogastrique, 15' après injection de vagotonine : diminution nette de l'effet hypertenseur.

TRACÉ CXXIX

Même animal.

9 h. 45. Même excitation du nerf hypogastrique, 45' après injection de vagotonine : disparition presque complète de l'effet hypertenseur.

CHAPITRE XI

PART RESPECTIVE DES MODIFICATIONS FONCTIONNELLES PARASYMPATHIQUES ET SYMPATHIQUES DANS LES MODIFICATIONS DE RÉFLECTIVITÉ VÉGÉTATIVE PRODUITES PAR LA VAGOTONINE

Nous avons vu dans les chapitres précédents que l'administration de vagotonine était très régulièrement suivie d'importantes modifications de la réflectivité végétative étudiée à l'aide de nombreux réflexes.

De l'examen de ces résultats, il semble se dégager la notion que la vagotonine paraît faciliter les réponses réflexes dans le sens d'une prédominance du parasympathique : les réflexes généralement considérés comme les réflexes vagues ou parasympathiques paraissent augmenter; inversement les réflexes généralement considérés comme des réflexes sympathiques paraissent diminués.

Toutefois, une remarque s'impose : à la lumière des données actuelles du fonctionnement réflexe tant dans la vie de relation que dans la vie végétative. Il semble en effet qu'il faut avec BAYLISS et BRUCKE, etc., considérer que dans la production des réflexes végétatifs on doit, comme dans la production des réflexes de la vie de relation, tenir compte des mécanismes d'innervation réciproque bien connu depuis les travaux de SHERRINGTON.

C'est pourquoi lorsqu'on se trouve en présence d'un effet végétatif réflexe il y a toujours lieu de tenir compte

de l'action inverse produite parallèlement par les deux systèmes antagonistes.

Lorsqu'on étudie les variations de réflectivité végétative on doit donc se demander si un seul des systèmes antagonistes est intéressé ou s'ils ne le sont pas tous les deux dans des sens différents.

Aussi a-t-il paru indispensable d'effectuer quelques expériences dans lesquelles était éliminé anatomiquement ou fonctionnellement l'un des systèmes antagonistes, et ces expériences ont précisément permis de montrer d'une manière indiscutable que la vagotonine porte ses effets à la fois sur l'excitation réflexe parasympathique proprement dite et sur l'excitation réflexe sympathique proprement dite.

On observe après administration de cette hormone une augmentation de la réflectivité parasympathique et une diminution de la réflectivité sympathique.

A. — Action de la vagotonine sur la réflectivité végétative après élimination du sympathique.

Nous avons envisagé l'action de la vagotonine sur la réflectivité végétative, après élimination du sympathique, par l'étude du réflexe oculo-cardiaque, de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Cyon et l'effet intestino-moteur de cette même excitation.

1^o Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque chez les animaux à accélérateurs préalablement sectionnés.

En supprimant la participation du sympathique dans l'innervation extrinsèque cardiaque, par les techniques précédemment décrites, nous avons pu constater que l'admi-

nistration de vagotonine était néanmoins suivie d'une augmentation considérable de la réponse cardio-modératrice déclanchée par la compression des globes oculaires.

7 février 1935. — N° 1738.

Chien ♂ de 18 kg.

14 h. 15. Anesthésie au chloralose (180 cc. de solution à 0,8 %).

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 30. R. O. C. : 25/13.

Section des nerfs accélérateurs.

17 h. 20. R. O. C. : 25/12.

17 h. 25. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 ± 2.

On inscrit régulièrement la pression.

18 h. 35. R. O. C. : 25/9; légèrement augmenté.

18 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg de vagotonine V. S. 95 ± 2.

19 h. 10. 1/2 heure après la seconde injection de vagotonine :
R. O. C. : rythme avant : 25; arrêt cardiaque de 16", donc très augmenté.



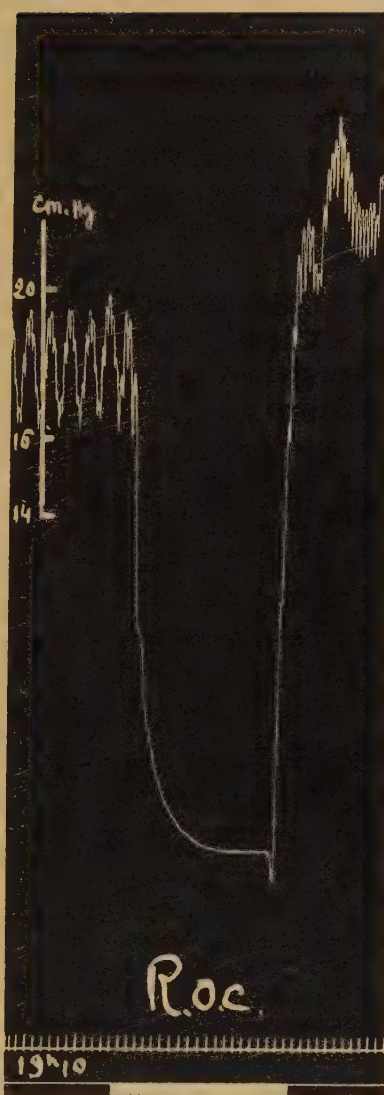
TRACÉ CXXX

7 février 1935. — N° 1738.

Chien ♂ de 18 kg.

Nerfs accélérateurs sectionnés.

18 h. 30. R. O. C. avant injection
de vagotonine.



TRACÉ CXXXI

Même animal.

19 h. 10. R. O. C. : 30' après injection
intraveineuse de 5 mgr./kg. de
vagotonine : augmentation
considérable.

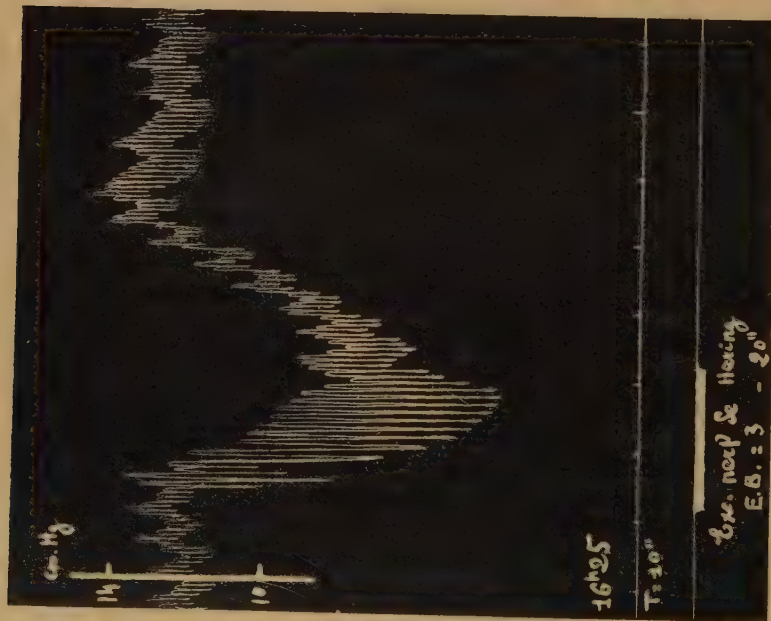
2° Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Héring chez les animaux à accélérateurs préalablement sectionnés.

Nous avons pu de même constater, chez des animaux à accélérateurs préalablement sectionnés, que l'administration de vagotonine était très régulièrement suivie d'un abaissement du seuil de l'excitation du nerf de Héring et d'un accroissement des effets cardio-modérateurs de l'excitation de ce nerf.

24 mai 1935. — N° 1784.

Chien ♂ de 8 kg.

- 15 h. Anesthésie au chloralose (80 cc. de solution à 0,8 %).
- 15 h. 15. L'animal s'agite : chloralose, 40 cc.
Sommeil calme et rapide.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Pneumographe de Paul Bert.
- 15 h. 30. R. O. C. : 24/11.
- 15 h. 30 et 15 h. 45. Préparation du nerf de Héring droit que
l'on charge sur une électrode bipolaire pour exci-
tations au moyen d'une bobine de Du Bois Rey-
mond.
- 15 h. 50 et 16 h. 5. Section des nerfs accélérateurs; arrache-
ment des ganglions stellaires.
- 16 h. 25. Excitation du nerf de Héring :
E. B. : 5-20", effet dépresseur net sans cardio-
modération.
E. B. : 4-20", id.
E. B. : 3-20", seuil cardio-modérateur.
- 16 h. 35. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vago-
tonine V. F. 1.
- 17 h. Le rythme cardiaque est considérablement ralenti.
R. O. C. : rythme avant : 14; arrêt cardiaque de 14".
- 17 h. 10. Excitation du nerf de Héring :
E. B. : 3-20", effet cardio-modérateur très aug-
menté.
- 17 h. 35. R. O. C. : rythme avant : 15; arrêt cardiaque de
11".



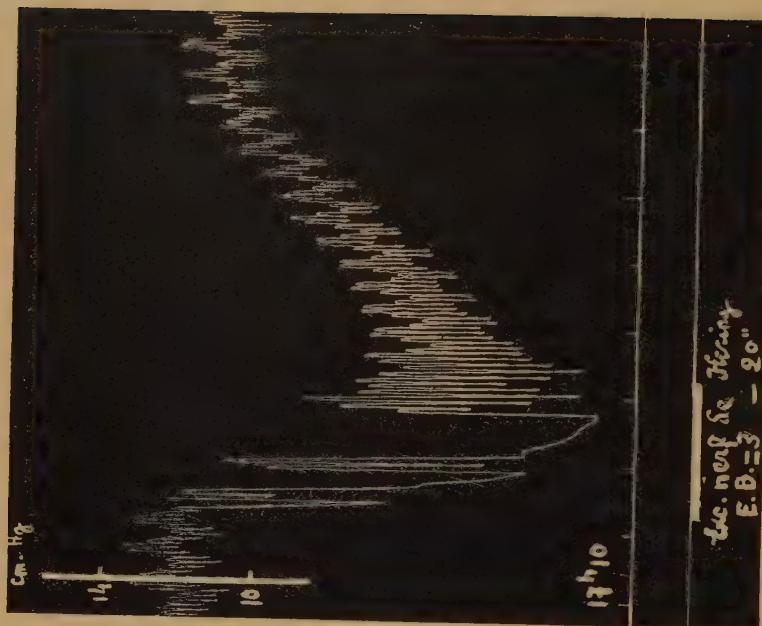
TRACÉ CXXXII

24 mai 1935. — N° 1784.

Chien ♂ de 8 kg.

Nerfs accélérateurs sectionnés.

16 h. 25. Excitation du nerf de Héring; E. B. : 3-20"; effet cardio-modérateur minime.



TRACÉ CXXXIII

Même animal.

17 h. 10. Même excitation du nerf de Héring, 35' après injection de vagotonine; augmentation considérable de l'effet cardio-modérateur.

3^o Action de la vagotonine sur l'effet intestino-moteur déclanché par l'excitation du nerf de Hering chez l'animal à splanchniques sectionnés.

On peut de même, au niveau de l'intestin, supprimer, ainsi que nous l'avons précédemment indiqué, l'innervation sympathique par section des nerfs splanchniques.

Et, dans ces conditions, on observe, à la suite de l'administration de vagotonine, une augmentation des effets réflexes intestino-moteurs et en particulier de l'effet intestino-moteur de l'excitation du nerf de Hering.

7 février 1935. — N° 1737.

Chien ♂ de 11,400 kg.

10 h. 40. Anesthésie au chloralose (120 cc. de solution à 0,8 %).

10 h. 55. L'animal ne dort pas très bien : chloralose : 40 cc.

11 h. 10. Sommeil calme.

Section bilatérale des nerfs splanchniques par la voie postérieure.

14 h. Chloralose : 110 cc.

14 h. 15 et 15 h. Préparation du nerf de Hering droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du BoisReymond.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Ouverture de l'abdomen : introduction d'un ballonnet dans l'iléon; inscription des mouvements intestinaux.

15 h. 30. Excitations du nerf de Hering :

E. B. : 8-20"	} effets dépresseurs croissants; pas de cardio-modération.
E. B. : 7-20"	
E. B. : 6-20"	

E. B. : 5-20", apparition de la cardio-modération.

E. B. : 4-20", effet cardio-modérateur net; il existe un effet intestino-moteur minime.

16 h. 15. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotomine V. S. 95 à 2.

On inscrit régulièrement la pression et les mouvements de l'iléon.

16 h. 45. Exc. du nerf de Hering :

E. B. : 4-20", augmentation nette de l'effet cardio-modérateur et de l'effet intestino-moteur.

17 h. 25. Le tonus de l'iléon s'est très nettement élevé.

Exc. du nerf de Hering :

E. B. : 4-20", effet cardio-modérateur très augmenté; effet intestino-moteur également très augmenté.



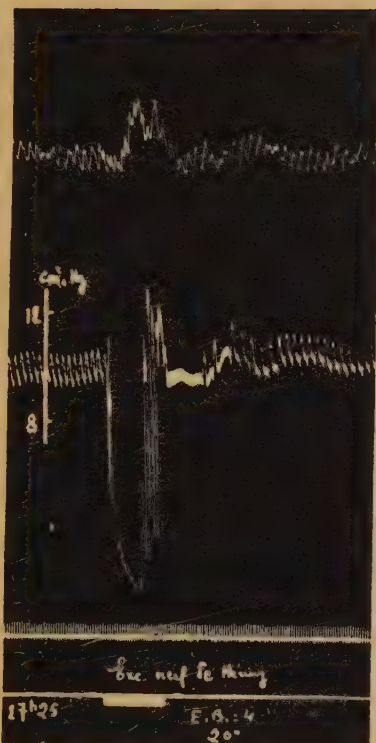
TRACÉ CXXXIV

7 février 1935. — N° 1737.

Chien ♂ de 11,400 kg.

Section bilatérale des nerfs splanchniques.

15 h. 30. Excitation du nerf de Héring; E. B. : 4-20"; effet cardio-moderateur minime; effet intestino-moteur très faible.



TRACÉ CXXXV

Même animal.

17 h. 25. Même excitation du nerf de Héring, après injection de vagotonine : augmentation nette de l'effet intestino-moteur.

B. — Action de la vagotonine sur la réfectivité végétative après élimination du parasympathique.

On peut de même, relativement aisément, mettre en évidence l'action de la vagotonine sur la réfectivité sympathique par l'étude des réflexes végétatifs dont on a supprimé la composante efférente parasympathique.

1^o *Action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe cardio-modératrice par excitation du nerf de Cyon et du nerf de Hering chez des animaux à nerfs pneumogastriques sectionnés.*

a) D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH ont montré (1) que l'accroissement de l'effet cardio-modérateur du réflexe de Cyon, consécutif à l'administration de vagotonine, n'est pas dû uniquement à l'augmentation de l'excitabilité des centres pneumogastriques.

En effet, après administration de vagotonine, on peut obtenir chez des animaux à vagues coupés, un ralentissement très notable du rythme cardiaque en excitant le bout central du nerf de Cyon.

Ce ralentissement peut être très important, comme le montrent bien les exemples suivants :

TABEAU

(1) D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et excitabilité réflexe cardio-modératrice*. C. R. Soc. Biol., 25 mars 1932, t. CIX, n^o 13, p. 1197.

LAPIN	POIDS en kilos	RYTHME cardiaque avant excitation du nerf de Cyon (1)	RYTHME cardiaque pendant l'excitation du nerf de Cyon (1)	POURCENTAGE du ralentissement
971	2,400	34	28	17,7
972	2,600	38	26	31,6
978	2,850	42	30	28,6
991	2,850	42	26	38,1
993	3,150	40	29	28,5
995	2,250	42	18	57,15
997	3,600	42	36	14,3

(1) En 10 secondes.

6 février 1932. — N° 978.

Lapin ♀ de 2,850 kg., à jeun depuis 24 heures.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen de la bobine de Du Bois Raymond.

15 h. 35. R. O. C. : 26/18.

15 h. 40. Excitation du bout central du nerf de Cyon gauche : 20".

E. B. : 8, effet cardio-modérateur nul.

16 h. 5. R. O. C. : 28/16.

16 h. 30. Injection sous-cutanée de 1/20^e mgr./kg. de V. S. 16 s.

17 h. R. O. C. : 38/13, légèrement augmenté.

19 h. 45. R. O. C. : 36/11, très augmenté.

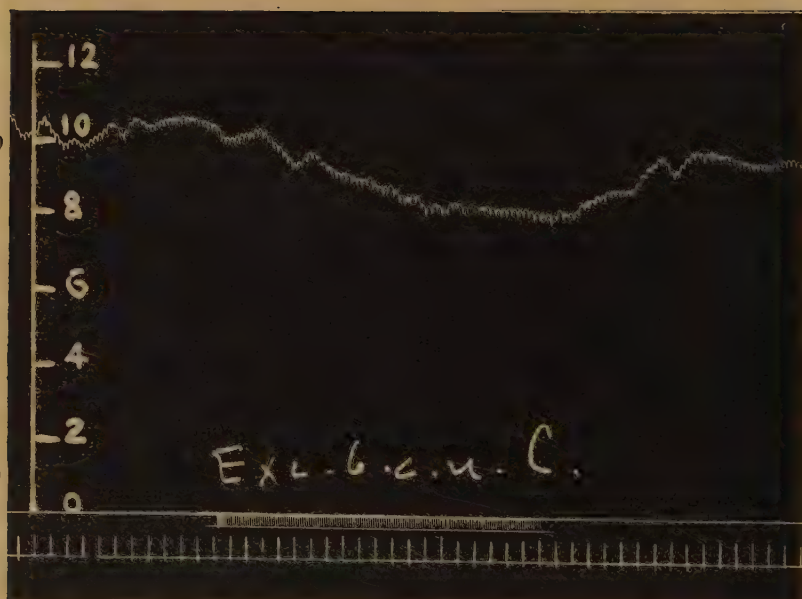
20 h. 10. Excitation du nerf de Cyon gauche : 20".

E. B. : 8, effet cardio-modérateur très augmenté.

20 h. 30. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.

21 h. Exc. du bout périphérique du nerf de Cyon.

L'effet cardio-modérateur existe encore très nettement.

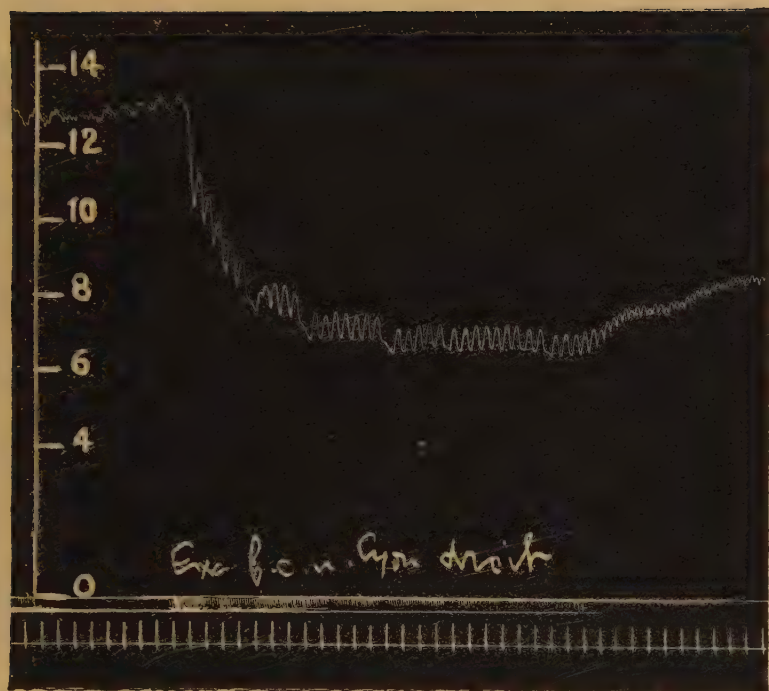


TRACÉ CXXXVI

6 février 1932. — N° 978.

Lapin ♀ de 2,180 kg.; sans anesthésie.

Excitation du bout central du nerf de Cyon avant vagotonine.

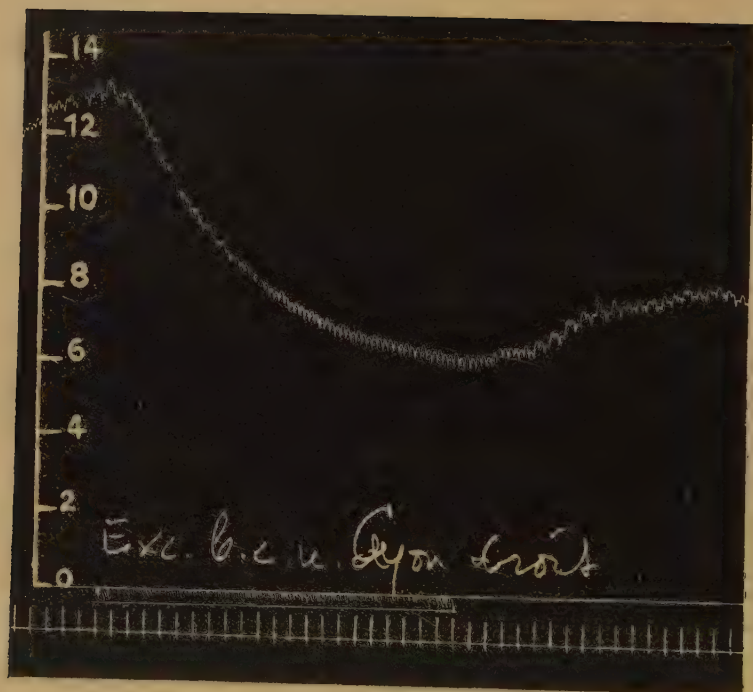


in thèse Morelle.

TRACÉ CXXXVII

Même animal.

Même excitation du nerf de Cyon, après injection de vagotonine : augmentation considérable de l'effet cardio-modérateur.



in *C. R. Soc. Biol.*

TRACÉ CXXXVIII

Même animal.

Section des vagues au cou, 4 heures après l'injection de vagotonine. Une demi-heure après la vagotonine, l'excitation du bout central du nerf de Cyon provoque encore un ralentissement considérable.

b) L'étude de l'action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Héring chez des animaux à vagues préalablement sectionnés nous a conduit à des conclusions absolument identiques.

3 décembre 1932. — N° 1682.

Chien ♀ de 16,500 kg.

- 10 h. 10. Anesthésie au chloralose.
Préparation du nerf de Héring droit.
Canule trachéale.
Inscription de la pression fémorale gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Le nerf de Héring droit est chargé sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est constitué par une plaque d'argent chlorurée insérée dans les muscles de la région du cou.
- 12 h. 25. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.
- 14 h. 15. Chloralose : 0,80 gr.
- 17 h. Excitation du nerf de Héring : 30 volts; 20" : pas d'effet cardio-modérateur.
- 17 h. 5. Injection intraveineuse de 3 mgr./kg. de vagotonine S. 85.
- 20 h. 20. Excitation du nerf de Héring : effet cardio-modérateur net, 30 volts; 20".



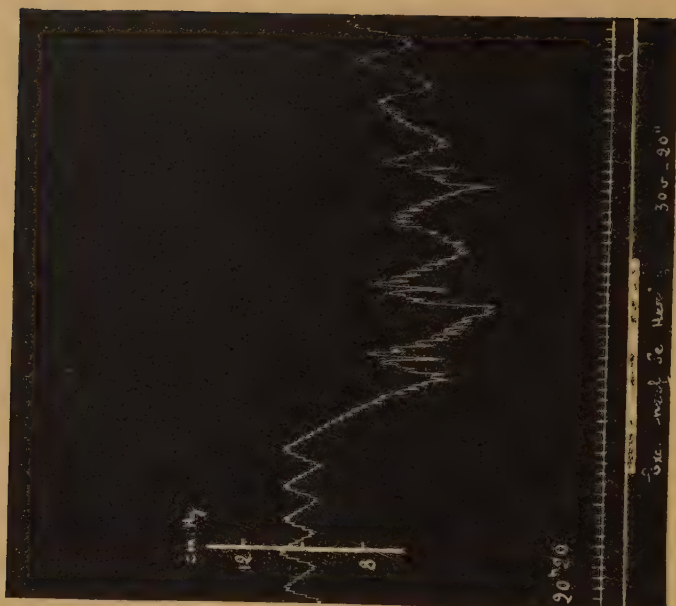
TRACÉ CXXXIX

3 décembre 1934. — N° 4682.

Chien ♀ de 16,500 kg.

Nerfs pneumogastriques sectionnés.

17 h. Excitation du nerf de Héring : 30 volts; 20 " pas d'effet cardio-moderateur.



TRACÉ CXL

Même animal.

20 h. 20. Même excitation du nerf de Héring, après injonction de vagotonine : effet cardio-moderateur net.

2^o Action de la vagotonine sur l'effet intestino-moteur déclanché par excitation du nerf de Hering, chez des animaux à pneumogastriques préalablement sectionnés.

Bien que la section des nerfs pneumogastriques ne suffise pas à éliminer la totalité des fibres parasympathiques intestino-motrices se rendant à l'iléon, il nous a néanmoins paru intéressant d'étudier l'influence de la vagotonine sur l'efficacité de diverses excitations réflexes intestino-motrices chez des animaux à vagues préalablement sectionnés.

On observe, dans ces conditions, après administration de vagotonine, une augmentation très nette des effets intestino-moteurs réflexes.

Bien que, pour la raison indiquée plus haut, ces expériences n'aient pas, en ce qui concerne le sympathique, la valeur démonstrative des expériences effectuées à l'aide de réflexes cardio-modérateurs, il n'en reste pas moins vrai que la netteté des résultats obtenus et le peu d'importance fonctionnelle des fibres parasympathiques non vagales, leur conserve une valeur indicative des plus intéressante.

6 février 1935. — N° 1735.

Chien ♀ de 12,100 kg.

14 h. 45. Anesthésie au chloralose (130 cc. de solution à 0,8 %).

Préparation du nerf de Hering droit que l'on charge sur électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.

Ouverture de l'abdomen : introduction d'un ballonnet dans l'iléon; inscription des mouvements de l'iléon.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 10. R. O. C. : peu marqué.

Section des nerfs pneumogastriques au cou.

16 h. 20. Excitation du nerf de Hering : pas d'effet intestino-moteur.

E. B. : 8-20".

Excitation du nerf de Hering : effet intestino-moteur existant; mais peu marqué.

E. B. : 7-20".

16 h. 35. Chloralose : 60 cc.

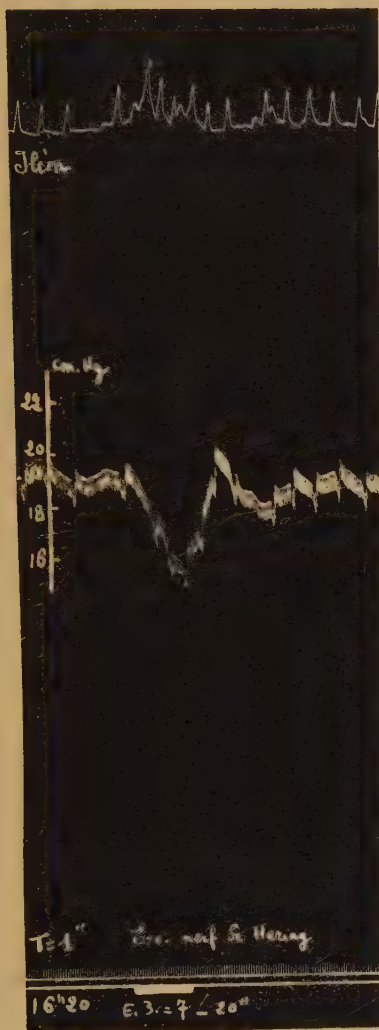
16 h. 45. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 95 s 2.

On inscrit régulièrement la pression, le tonus de l'iléon s'élève.

17 h. 5. Excitation du nerf de Hering : effet intestino-moteur déjà augmenté.

17 h. 30. Excitation du nerf de Hering : effet intestinal nettement augmenté.

E. B. : 7-20".



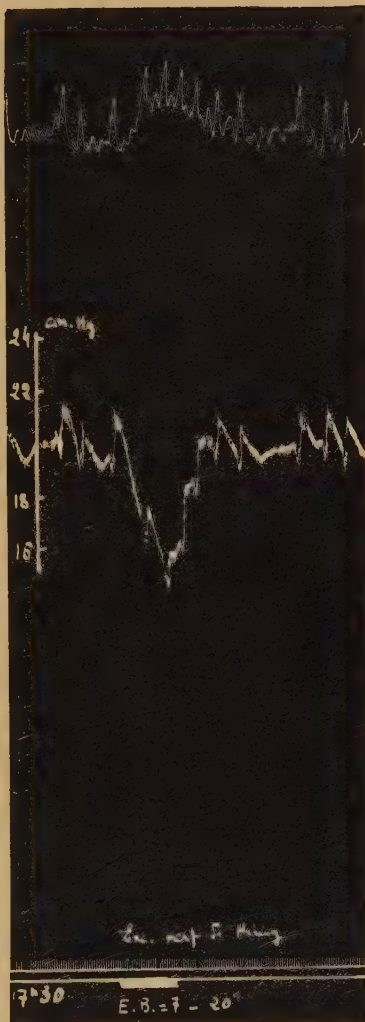
TRACÉ CXLI

6 février 1935. — N° 1735.

Chien ♀ de 12,200 kg.

Nerfs pneumogastriques sectionnés.

16 h. 20. Excitation du nerf de Héring : E. B. : 7-20" : effet intestinal minime.



TRACÉ CXLII

Même animal.

17 h. 30. Même excitation du nerf de Héring, après injection de vagotonine : augmentation nette de l'effet intestino-moteur (ainsi que de l'effet vaso-dilatateur).

* * *

Les faits que nous venons de rapporter montrent bien que l'administration de vagotonine est suivie d'une part, d'une augmentation des effets réflexes empruntant la voie efférente vagale ou para-sympathique, et d'autre part, d'une diminution des effets réflexes empruntant le sympathique comme voie efférente.

Dans des publications antérieures, SANTENOISE et ses collaborateurs avaient cru pouvoir établir une discrimination dans le temps entre les modifications fonctionnelles des effets réflexes parasympathiques d'une part et sympathiques d'autre part.

S'il est incontestable que les modifications de réflectivité sympathique s'accroissent souvent d'une manière notable un moment après administration de vagotonine, il n'en est pas moins vrai, ainsi que nous avons pu le constater en étudiant de plus près le problème, que la diminution des effets réflexes sympathiques apparaît après administration de vagotonine aussi rapidement que l'augmentation des effets réflexes parasympathiques.

D'ailleurs l'exagération tardive des effets réflexes végétatifs paraît ne pas porter uniquement sur des effets sympathiques mais intéresser aussi les effets parasympathiques.

QUATRIÈME PARTIE

**ÉTUDE ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUE
DE L'ACTION DE LA VAGOTONINE
SUR LA RÉFLECTIVITÉ NEURO-VÉGÉTATIVE**

L'étude du seuil d'une réaction réflexe et de ses variations est un moyen grossier, incapable de permettre une analyse suffisamment précise du phénomène, et, en particulier, de permettre la détermination du siège central ou périphérique, des modifications observées.

Grâce aux travaux de L. LAPICQUE nous possédons actuellement un mode d'investigation beaucoup plus précis, du système nerveux, qui permet d'étudier électivement chacun des trois segments d'un arc réflexe voie centripète, voie centrifuge. LAPICQUE a montré, en effet, que l'excitabilité d'un nerf, qu'il soit moteur ou sensitif est définie par une caractéristique de temps, sa chronaxie. Dans le cas d'un nerf moteur, une seule excitation électrique est suivie d'une contraction du muscle et permet de déterminer la chronaxie. Au contraire, dans le cas des nerfs sensitifs et des nerfs du système nerveux végétatif, une seule excitation est généralement inefficace; pour observer une réaction de l'organe il est nécessaire de porter sur le nerf une série de stimuli; de tels systèmes ont été appelés itératifs par LAPICQUE.

Dans la mise en jeu d'un tel système nous devons considérer plusieurs variables : l'intensité du courant excitant et la durée de chaque excitation, l'intervalle des excitations et leur nombre.

1^o Fixant l'intervalle et le nombre des excitations, LAPICQUE a montré qu'on peut établir, comme pour le nerf moteur une loi intensité durée; cette loi se rapporte au

nerf et permet de déterminer une chronaxie caractéristique du nerf.

2^o Fixant la durée et le nombre des excitations, on peut étudier les variations de l'intensité liminaire en fonction de l'intervalle des stimuli (loi des intervalles); cette intensité d'abord constante pour les petits intervalles croît ensuite à mesure que l'intervalle des excitations augmente.

3^o Pour un intervalle et une durée des excitations constantes on peut chercher l'intensité liminaire en fonction du nombre des excitations (loi des nombres); cette intensité constante pour des excitations assez nombreuses augmente ensuite à mesure que le nombre décroît et pour un petit nombre d'excitations, la réponse ne peut être obtenue quelle que soit l'intensité employée. Le temps minima pendant lequel on doit répéter les excitations pour obtenir une réponse avec l'intensité minima est appelé, par LAPICQUE, temps de sommation.

Cet auteur a montré que les lois d'intervalles et de nombres, ainsi que le temps de sommation, caractérisent le centre, dans le cas des réflexes, l'organe d'aboutissement, dans le cas des nerfs végétatifs.

L'application de la méthode précédente à l'exploration du système nerveux végétatif a été faite par différents auteurs. Rappelons qu'ainsi que l'a indiqué LAPICQUE, l'opinion actuelle de l'intervention d'un médiateur chimique dans le fonctionnement des nerfs végétatifs ne modifie en rien la théorie des système itératifs.

D. SANTENOISE, V. BONNET, C. FRANCK, Y. PORC'HER, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH ont précisé avec la méthode électro-physiologique l'action de la vagotonine sur le système organo-végétatif.

Technique d'étude.

On détermine : au lieu de l'intensité du courant excitant, une quantité proportionnelle, le voltage; au lieu de la durée de passage, une quantité également proportionnelle à cette durée, une capacité.

L'appareillage employé est celui décrit par LAPICQUE pour l'étude des fonctionnements itératifs : accumulateurs, réducteur de potentiel de 200 volts, boîte de capacité, shunt, cylindre à cames, permettant de faire des excitations répétées de rythme et de nombre connus.

C'est, le plus souvent, la méthode d'excitation unipolaire qui fut employée, le nerf était chargé sur un fil d'argent chloruré, servant de cathode, l'anode, plaque d'argent chloruré, était placé dans les muscles voisins de telle sorte que le sens du courant soit dirigé vers le centre ou vers l'organe d'aboutissement, suivant que l'on étudiait un nerf centripète ou un nerf centrifuge.

Enfin, dans toutes ces expériences, le nerf était shunté par une résistance de 10.000 ohms de sorte que le calcul de la chraxie se fait par la formule de LAPICQUE.

$$\tau = 0,37 \text{ R C}$$

R = 10.000 ohms.

C = capacité chronaxique en farads.

Nous rapportons ci-dessous les résultats concernant l'action de la vagotonine :

— sur un réflexe de type vagal (réflexe de Héring cardio-modérateur);

— sur un réflexe vaso-moteur parasympathique (réflexe de Cyon et de Héring dépresseurs);

— sur un réflexe du domaine sympathique (réflexe hypertenseur de l'excitation du bout central du nerf hypogastrique, chez le chien).

1^o Action de la vagotonine sur un réflexe du type vagal :
réflexe de Héring cardio-modérateur.

D. SANTENOISE, V. BONNET, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH (1) ont étudié l'action de la vagotonine sur les caractéristiques de l'excitabilité du réflexe de Héring cardio-modérateur.

Ils ont vu que cette hormone ne modifie pas de façon sensible la chronaxie des voies centripètes (nerf de Héring) et centrifuges (système pneumo-cœur); par contre les courbes représentant les lois de sommation, loi des intervalles et lois des nombres, sont aplaties après injection de vagotonine.

Ce résultat permet de conclure que l'action de la vagotonine porte en première ligne sur les centres : sous l'influence de cette hormone, l'excitabilité des centres est modifiée, de telle sorte qu'ils deviennent capables de répondre à des excitations à la fois moins fréquentes et moins nombreuses, pour une même intensité des stimuli.

Les exemples suivants montrent bien l'action de la vagotonine sur l'excitabilité cardio-modératrice du nerf de Héring :

(1) D. SANTENOISE, V. BONNET, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH : *Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe parasympathique* (C. R. Soc. Biol., 15 octobre 1932, t. CXI, n^o 31, p. 276).

4 octobre 1932. — N° 1220.

Chien ♂ de 14,800 kg.

10 h. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Héring droit et du nerf
pneumogastrique droit.

Chronaxie et lois de sommation des effets cardio-
modérateurs déclanchés par l'excitation du nerf
de Héring et du nerf pneumogastrique homo-
latéral non sectionné.

Montage de L. LAPICQUE pour les nerfs itératifs.
Source : 110 volts; R. : 10.000 ohms; nerf shunté.

13 h. 55. *Nerf de Héring :*

Chronaxie : R. : 11 volts; $c\omega$: 0,10 mf.; R. :
11 volts.

Chron. : 0^σ,37.

Loi de nombres : ε : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres : 30 20 10 30

Volts : 11 11 > 110 11

Nerf pneumogastrique :

Chronaxie : R. : 27,5 volts; $c\omega$: 0,10 mf.; R. :
27,5 volts.

Chron. : 0^σ,37.

Loi des nombres : ε : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres : 40 30 20 10 40

Volts : 27,5 27,5 30,2 > 110 27,5

14 h. 25. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagoto-
nine V. D. 26 s 2.

14 h. 55. *Nerf de Héring* :

Chronaxie : R. : 50 volts; $c \omega$: 0,10 mf.

Chron. : $0^{\tau},37$.

Loi des nombres : c. : 10 mf.

Nombres : 30 10 5 2 30

Volts : 20 50 100 200 20

Nerf pneumogastrique :

Chronaxie : R. : 50 volts; $c \omega$: 0,10 mf.

Chron. : $0^{\tau},37$.

Loi des nombres : c. : 10 mf.

Nombres : 40 30 20 10

Volts : 50 50 55 200

15 h. 20. *Nerf de Héring* :

Chronaxie : R. : 20 volts; $c \omega$: 0,10 mf.

Chron. : $p^{\tau},37$.

Loi des nombres : c. : 10 mf.

Nombres : 30 20 10 5 2 1 30

Volts : 20 20 50 80 100 > 200 20

15 h. 45. *Nerf pneumogastrique* :

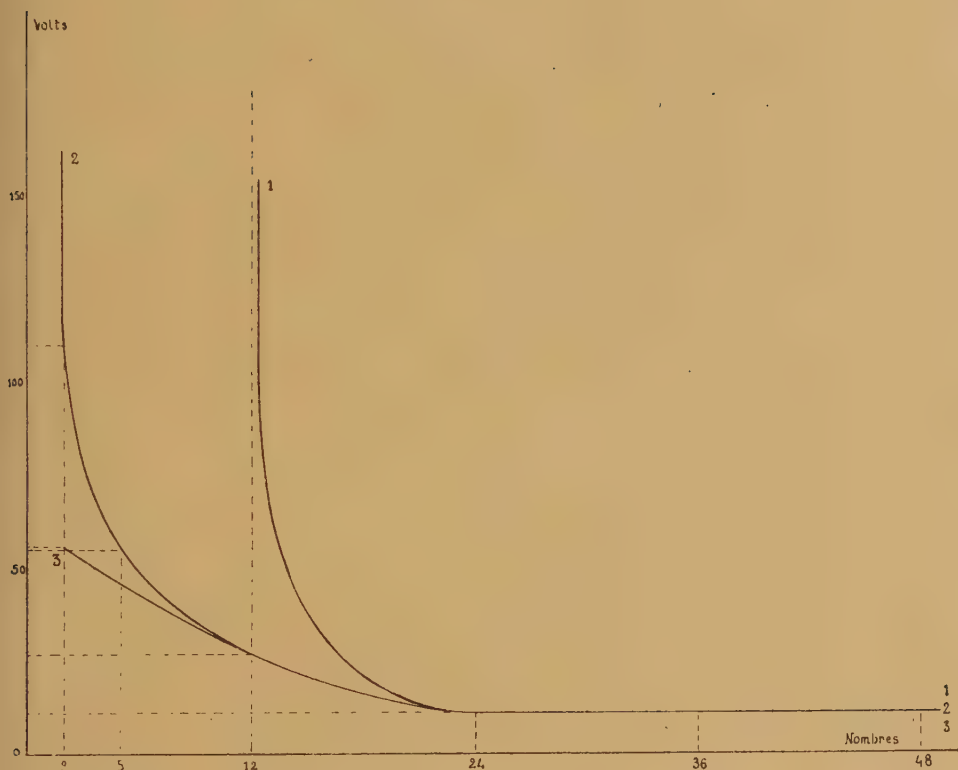
Chronaxie : R. : 50 volts; $c \omega$: 0,12 mf.

Chron. : $0^{\tau},37$. c. : 10 mf.

Loi des nombres :

Nombres : 40 30 20 10 40

Volts : 50 50 55 > 200 50



In thèse Netre.

TRACÉ CXLIII

4 octobre 1932. — N° 1220.

Chien ♀ de 14,800 kg.

Nerf de Héring.

Loi des nombres : 1, avant vagotonine.
2, 30' après injection de vagotonine,
3, 50' après injection de vagotonine.

6 octobre 1932. — N° 1226.

Chien ♀ de 7,500 kg.

11 h. 35. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Hering droit et du nerf pneumogastrique droit.

Chronaxie et lois de sommation (montage de L. LAPICQUE, excitation unipolaire).

Nerf pneumogastrique :

Chronaxie : R. : 25 volts; $c \omega$: 0,10 mf.; R. : 25 volts;
Chronaxie : 0°,37.

Loi des nombres : c . : 10 mf.; ϵ : 1/10.
Nombres : 36 24 12 5 2 1 36
Volts : 25 28 33 40 75 > 200 25

Nerf de Hering :

Chronaxie : R. : 70 volts; $c \omega$: 0,40 mf.
Chron. : 1°,48.

Loi des nombres : c . : 10 mf.; ϵ : 1/10.
Nombres : 48 36 24 12 40
Volts : 70 70 70 200 70

Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 26 et 2.

Nerf de Hering :

Chronaxie : R. : 50 volts; $c \omega$: 0,40 mf.
Chron. : 1°,48.

Loi des nombres : c . : 10 mf.; ϵ : 1/10.
Nombres : 48 36 24 12 5 2 48
Volts : 50 50 50 60 90 200 50

Nerf pneumogastrique :

Chronaxie : R. : 20 volts; $c \omega$: 0,12 mf.
Chron. : 0°,44.

Loi des nombres : c . : 10 mf.; ϵ : 1/10.
Nombres : 48 36 24 12 5 2 1 48
Volts : 20 20 20 23 30 40 > 200 20

Au cours de ces premières expériences, nous n'avons opéré qu'avec un seul anesthésique, le chloralose; nous avons jugé utile de montrer que l'action de la vagotonine n'était pas imputable à la nature de l'anesthésique. Nous avons en effet obtenu les mêmes modifications des lois de sommation chez des animaux anesthésiés au chloroforme et au pernocton : c'est ce que montrent les exemples suivants.

30 octobre 1934. — N° 1661.

Chien ♂ de 13 kg. anesthésié au chloroforme.

14 h. 15. Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Hering droit que l'on charge sur un fil d'argent chloruré (électrode négative), l'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.

15 h. 15. Nerf de Hering :

Capacité chronaxique : 0,3 mf.; chronaxie : 1 σ 10.

Loi des intervalles : c. : 10 mf.; temps de sommation : 3".

Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/2 1

Voltages : 20 22 30 40 70 150

Loi des nombres : c. : 10 mf.; ε = 1/12.

Nombres : 60 36 24 12 6 3 2 1

Voltages : 20 20 30 40 120 / / /

18 h. 15. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 ± 2.

19 h. Nerf de Hering.

Capacité chronaxique : 0,3 mf.; chronaxie : 1 σ 10.

Loi des intervalles : c. : 10 mf.; temps de sommation : 2".

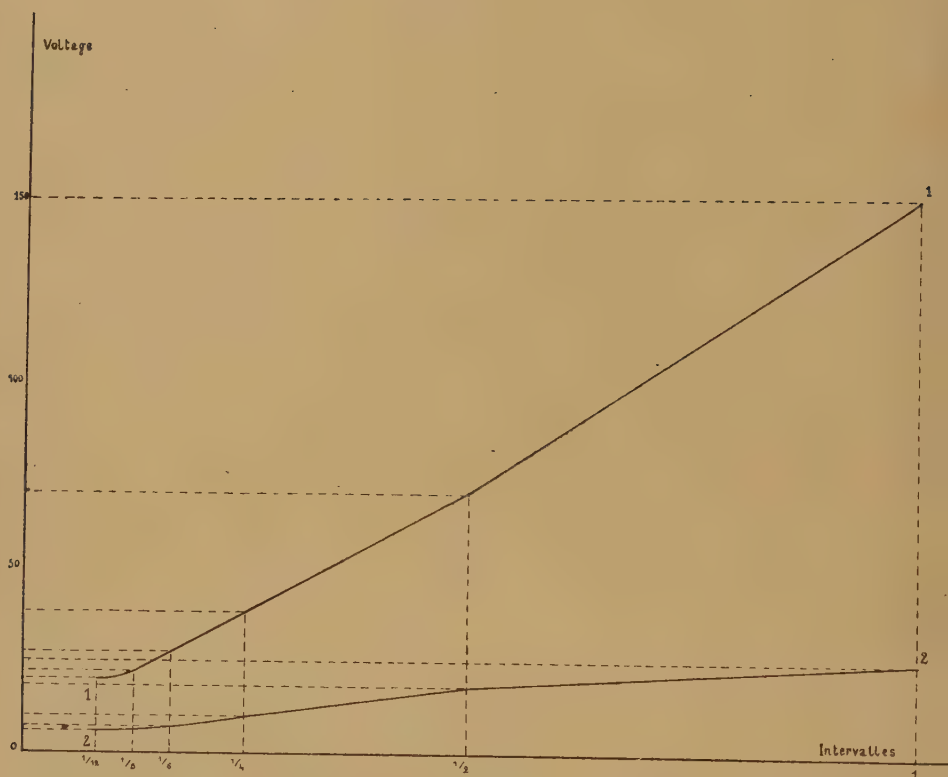
Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/2 1

Voltages : 6 6 7 10 18 25

Loi des nombres : c. : 10 mf.; ε = 1/12.

Nombres : 60 36 24 12 6 3 2 1

Voltages : 10 10 10 11 15 18 20 25



TRACÉ CXIV

30 octobre 1934. — N° 1661.

Chien ♂ de 13 kg.

Nerf de Héring.

Loi des intervalles : 1, avant vagotonine.

2, 45' après injection de vagotonine.

28 octobre 1934. — N° 1654.

Chien ♂ de 12 kg.

10 h. 40. Anesthésie au *pernocton* (0,5 cc./kg.).

12 h. 15. Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Héring droit.

Chronaxie et lois de sommation (montage de L. LAPICQUE; excitation monopolaire, nerf shunté).

Nerf de Héring :

Chronaxie : R. : 30 volts; c. ω : 1 mf.

Chron. : 3°,7.

Loi des intervalles : c. : 1 mf.

Intervalles :	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	11/2
Volts :	60	60	70	85	150	60

Loi des nombres : c. : 1 mf. ; $\epsilon = 1/12$.

Nombres :	120	72	60	48	24	12	6	3	120
Volts :	60	60	60	70	90	100	120	140	60

16 h. 40. *Instillation intra-rectale* de 1 cgr./kg. de vagotonine V. S. 95 à 2.

Chronaxie : R. : 25 volts; c. ω : 2 mf.

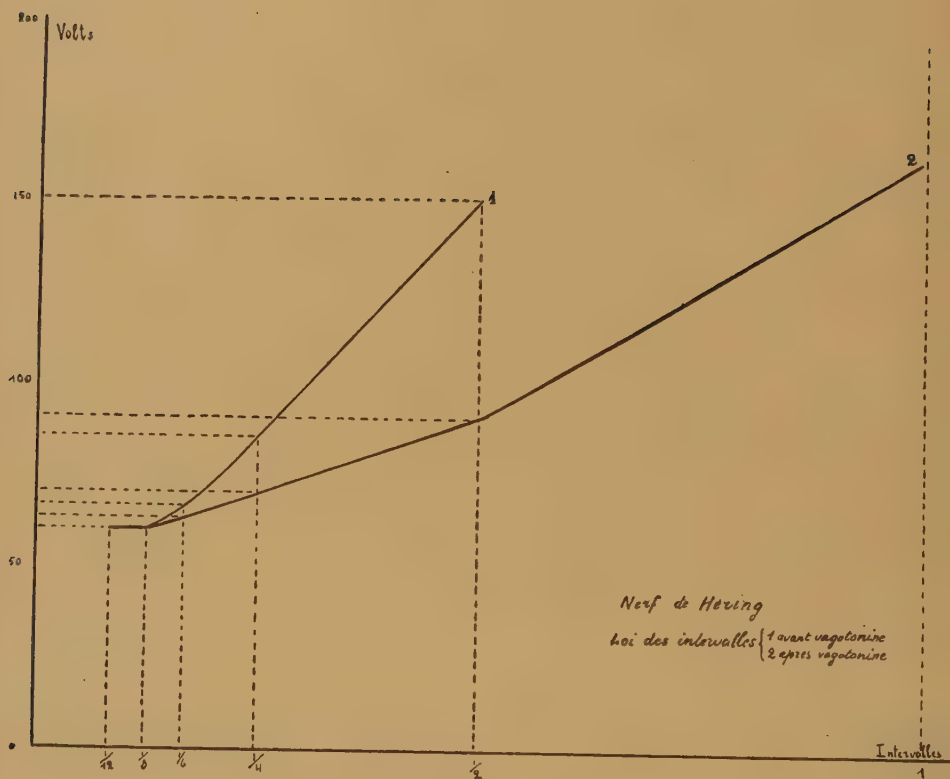
Chron. : 7°,4.

Loi des intervalles : c. : 2 mf.

Intervalles :	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1	1/12
Volts :	50	55	55	60	90	>150	50

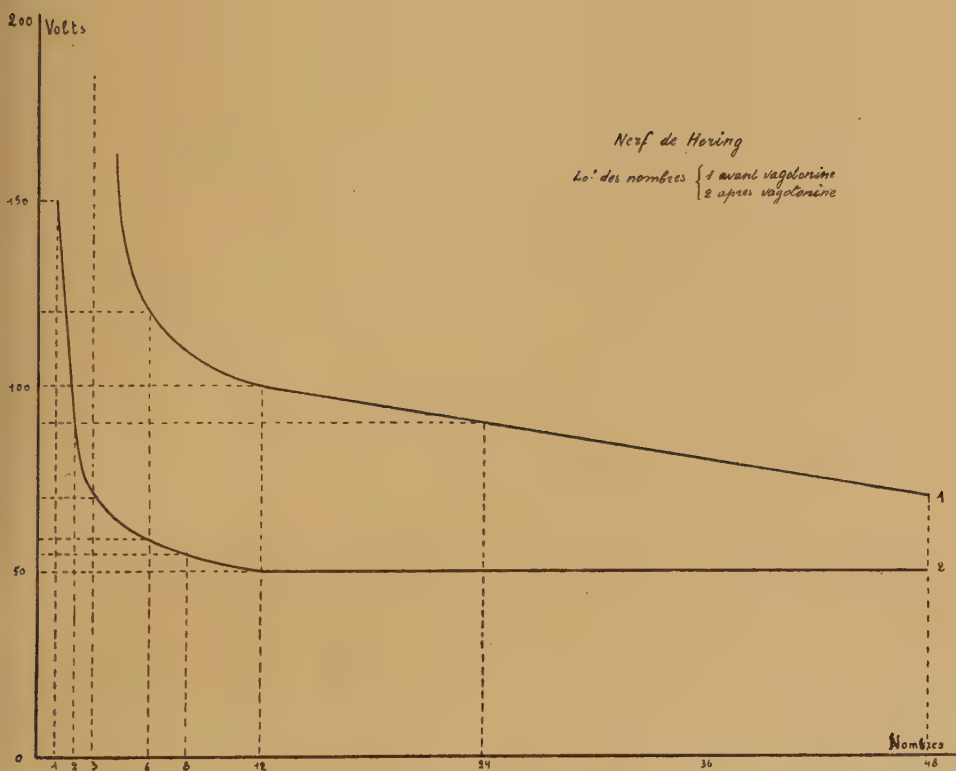
Loi des nombres : c. : 2 mf. ; $\epsilon = 1/12$.

Nombres :	120	72	60	24	12	8	6	3	2	1	120
Volts. :	50	50	50	50	50	55	60	70	90	150	50



TRACÉ CXLV

28 octobre 1934. — N° 1654.
Chien ♂ de 12 kg.; anesthésié au pernocton.
Loi des intervalles : 1, avant vagotonine.
2, après vagotonine.



TRACÉ CXLVI

28 octobre 1934. — N° 1654.
Chien ♂ de 12 kg.; anesthésié au pernocton.
Loi des nombres : 1, avant vagotonine.
2, après vagotonine.

2° Action de la vagotonine sur les réflexes vaso-moteurs parasymphathiques.

a) *Vagotonine et effet vaso-dépresseur du réflexe de Héring.*

L'action de la vagotonine sur le réflexe vaso-dépresseur de l'excitation du nerf de Héring, se manifeste, de même que pour le réflexe cardio-modérateur, par un aplatissement des lois de sommation.

Comme le montre l'exemple suivant, cette action est très nette chez l'animal à nerfs pneumogastriques sectionnés; elle porte donc directement sur le centre dépresseur.

3 décembre 1932. — N° 1682.

Chien ♂ de 16,500 kg.

10 h. 10. Anesthésie au chloralose.

Préparation du nerf de Héring droit.

Canule trachéale.

Inscription de la pression fémorale gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Le nerf de Héring droit est chargé sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est constituée par une plaque d'argent chlorurée dans les muscles de la région du cou.

12 h. 25. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.

14 h. 15. Chloralose : 0,80 gr.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet dépresseur déclanché par l'excitation du nerf de Héring.

Appareillage de L. LAPICQUE pour les nerfs itératifs.

Source : 200 volts; R. : 10.000 ohms; nerf shunté.

Chronaxie: Rh. : 13 volts; $c\omega$: 0,1 mf.; Rh. : 13 volts.

Chronaxie : 0,37.

Loi des intervalles : T. : 9"; $c\omega$: 0,1 mf.

Intervalles :	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1	1/12
Volts :	26	26	32	45	150	/	26

Loi des nombres : ε : 1/12; c. : 0,1 mf.

Nombres :	108	96	36	12	6	4	2	108
Volts :	26	30	50	150	/	/	/	26

17 h. Excitation du nerf de Héring : 30 volts; 20" : pas d'effet cardio-modérateur.

17 h. 5. Injection intraveineuse de 3 mgr./kg. de vagotonine S. 85.

17 h. 30. Chronaxie : Rh. : 6 volts; $c\omega$: 0,3 mf.; Rh. : 5 volts.
Chronaxie : 1,1.

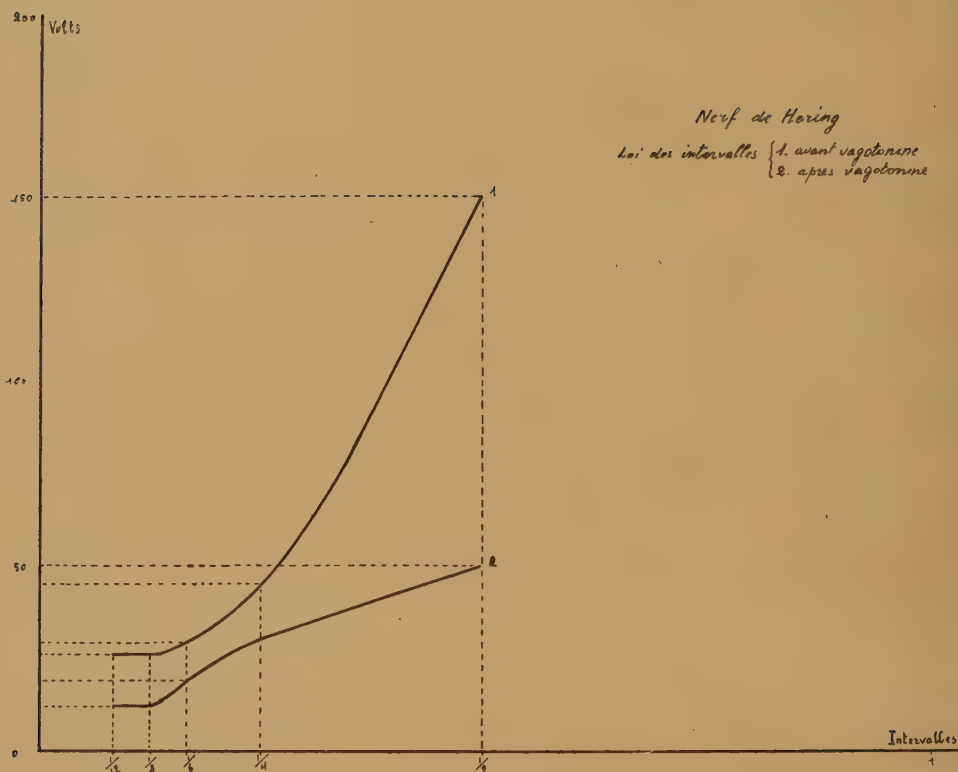
Loi des intervalles : T. : 9"; $c\omega$: 0,3 mf.

Intervalles :	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Volts :	12	12	20	30	50	150

Loi des nombres : ε : 1/12; c. ω : 0,3 mf.

Nombres :	108	96	60	36	6	4	2
Volts :	12	12	14	28	50	70	150

Excitation du nerf de Héring : 30 volts; 20" : effet cardio-modérateur net.



TRACÉ CXLVII

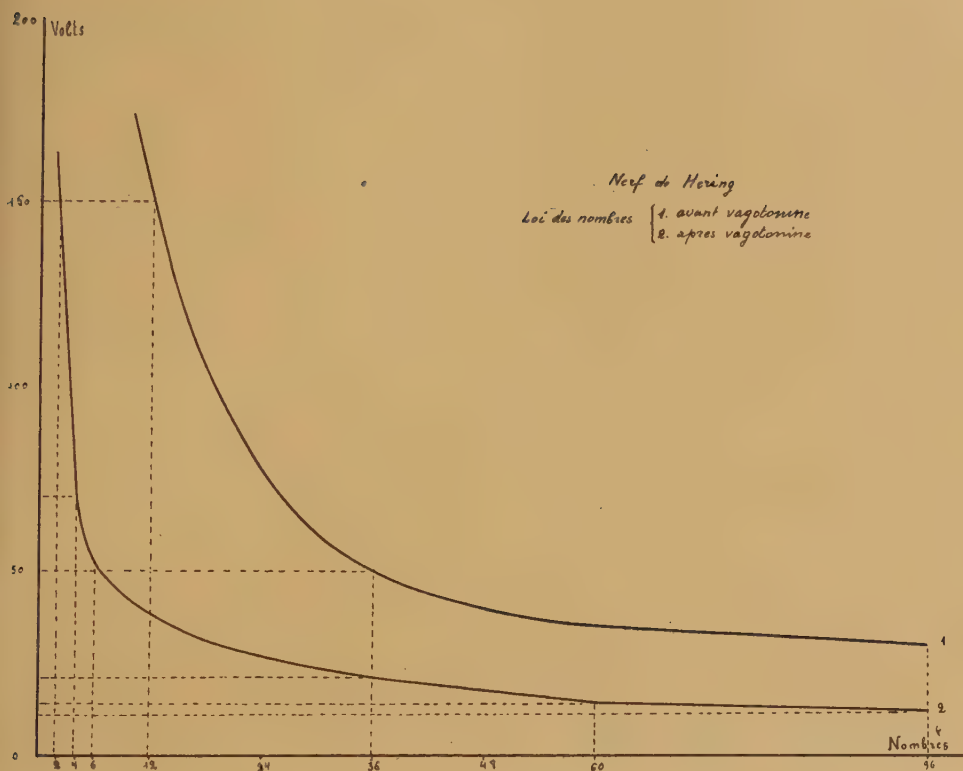
3 décembre 1934. — N° 1682.

Chien ♀ de 16.500 kg.

Nerf de Hering : effet vaso-dépresseur.

Loi des intervalles : 1, avant vagotonine.

2, après vagotonine.



TRACÉ CXLVIII

3 décembre 1934. — N° 1682.

Chien ♀ de 16,500 kg.

Nerf de Hering : effet vaso-dépresseur.

Loi des nombres : 1, avant vagotonine.
2, après vagotonine.

b) *Vagotonine et effet dépresseur du nerf de Cyon.*

Pour le nerf de Cyon, comme pour le nerf de Héring, l'administration de vagotonine produit un aplatissement net des lois de sommation, sans modifier la chronaxie :

9 septembre 1932. — N° 1197.

Lapin ♂ de 2,100 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon droit.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet dépresseur déclanché par l'excitation du nerf de Cyon.

Montage de L. LAPICQUE pour les nerfs itératifs.

Rhéobase : 15 volts; c. chronaxique : 0,40 mf.;

Rh. : 15 volts.

Chronaxie : 1^o,48.

Loi des nombres : ϵ : 1/2; c. : 10 mf.

Nombres : 10 5 2 1

Volts : 15 15 20 100

17 h. 20. Injection sous-cutanée de 1/10 mgr./kg. de vagotonine Z. D. 10 β .

17 h. 55. Rhéobase : 10 volts; c. chronaxique : 0,4 mf.;
Rhéobase : 10 volts.

Chronaxie : 1^o,48.

Loi des nombres : ϵ : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres : 10 5 2 1

Volts : 10 10 10 15

10 septembre 1932. — N° 1198.

Lapin ♂ de 2 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un hymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet dépresseur déclanché par l'excitation du nerf de Cyon.

Montage de L. LAPICQUE. Source : 185 volts.

Rhéobase : 10 volts; c. chronaxique : 0,5 mf.;

Rh. : 10 volts.

Chronaxie : 1°,84.

Loi des nombres : ϵ : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres :	10	5	2	1	10
-----------	----	---	---	---	----

Volts :	20	30	185	∞	20
---------	----	----	-----	----------	----

17 h. 25. Injection sous-cutanée de 1/10 mgr./kg. de vago-tonine Z. D. 10 β .

18 h. 10. Rhéobase : 10 volts; c. chronaxique : 0,5 mf.;

Rh. : 10 volts.

Chronaxie : 1°,85.

Loi des nombres : ϵ : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres :	10	5	2	1	10
-----------	----	---	---	---	----

Volts :	15	20	30	49	15
---------	----	----	----	----	----

21 septembre 1932. — N° 1210.

Lapin ♂ de 2,200 kg., sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet dépresseur déclanché par l'excitation du nerf de Cyon.

Montage de L. LAPICQUE pour les nerfs itératifs :
R. : 10^4 ohms; nerf shunté.

15 h. 25. Rh. : 20 volts; capacité chronaxique : 0,25 mf.;
Rh. : 20 volts.

Loi des nombres : ϵ : $1/12$; cap. : 10 mf.

Nombres : 48 36 12 5

Volts : 20 50 180 /

17 h. 5. Injection sous-cutanée de $1/10$ mgr./kg. de vago-
tonine Z. D. 10 β .

17 h. 48. Rh. : 20 volts; cap. chronaxique : 0,25 mf.; Rh.
20 volts.

Loi des nombres : ϵ : $1/12$; cap. : 10 mf.

Nombres : 72 36 24

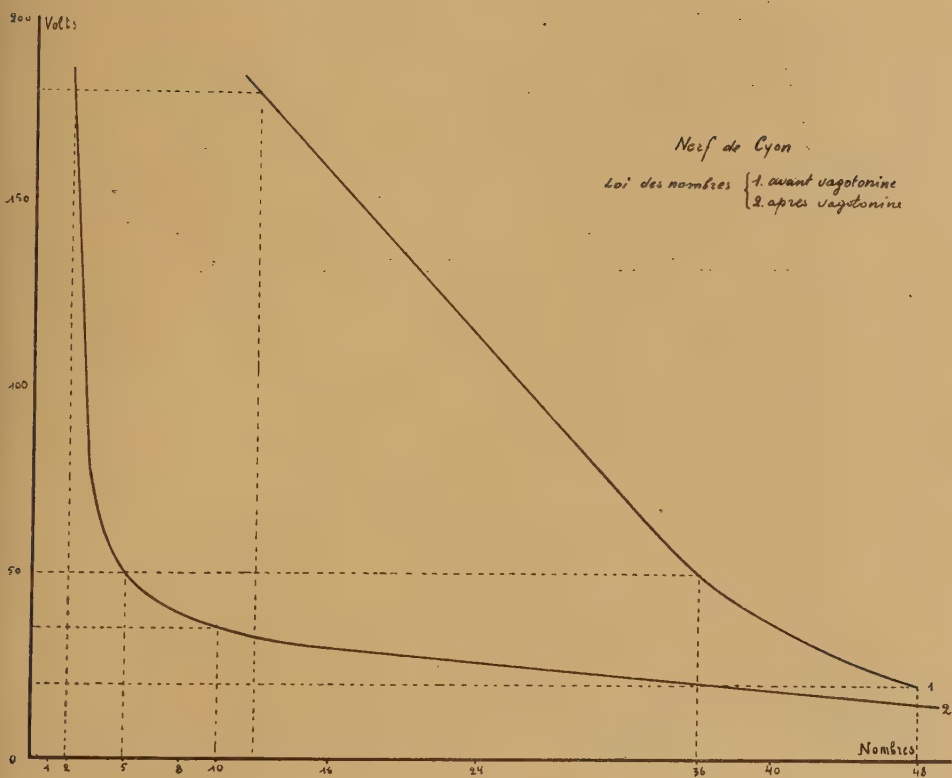
Volts : 40 20 30

18 h. 10. Injection sous-cutanée de $2/10$ mgr./kg. de vago-
tonine Z. D. 10 β .

18 h. 50. Loi des nombres : ϵ : $1/12$; cap. : 10 mf.

Nombres : 72 10 5 2 1 72

Volts : 40 35 49 180 > 180 10



TRACÉ CXLIX

21 septembre 1932. — N° 1210.
Lapin ♂ de 2,200 kg., sans anesthésie.

Nerve of Cyon.

Loi des nombres : 1, avant vagotonine.
2, après vagotonine.

3° Action de la vagotonine sur un réflexe du domaine sympathique : effet hypertenseur de l'excitation du nerf hypogastrique.

Dans le domaine sympathique, nous avons étudié l'action de la vagotonine sur le réflexe hypertenseur déclenché par l'excitation du bout central du nerf hypogastrique.

L'administration de vagotonine redresse les lois de sommation du réflexe et provoque l'augmentation des temps de sommation, comme le montre bien l'exemple suivant :

10 novembre 1934. — N° 1673.

Chien ♂ de 20,300 kg.

10 h. 50. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Ouverture de l'abdomen; préparation du nerf hypogastrique droit. Le bout central du nerf préalablement sectionné est chargé sur l'électrode excitatrice.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet hypertenseur déclenché par l'excitation du bout central du nerf hypogastrique.

14 h. Chloralose : 15 cgr.

14. h 30. Cap. chronaxique : 0,4 mf.; chron 2°.

Loi des intervalles : c. 10 mf.; t. = 10°.

Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/2 1

Volts : 28 28 30 35 45 100

Loi des nombres : c. : 10 mf.; ε : 1/8.

Nombres : 80 64 56 48 40 32 24 16 8 3

Volts : 28 28 28 28 28 28 / 50 70 120

14 h. 45. Injection intraveineuse de 3 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 95 s 2.

15 h. Cap. chronaxique : 0,4 mf.; chron. : 2°.

Loi des intervalles : c. : 10 mf.; t. = 10.

Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/2 1

Volts : 28 28 28 30 80 150

15 h. 10. Loi des nombres : c. 10 mf.; ε : 1/8.

Nombres : 80 64 56 48 40 32 24 16 8 2

Volts : 28 28 60 70 80 110 >150 — — —

15 h. 45. Loi des intervalles : c. : 10 mf.; t. 10°.

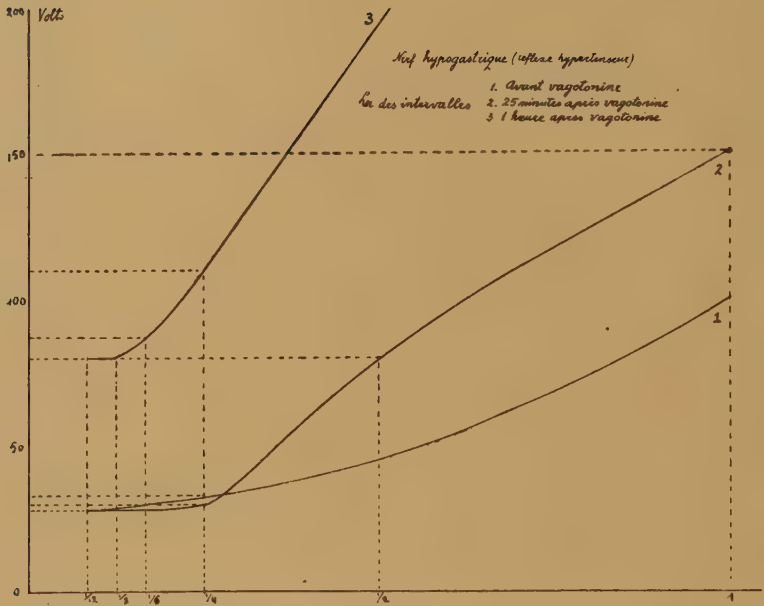
Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/2 1

Volts : 80 80 90 110 >200 —

Loi des nombres : c. : 10 mf.; ε : 1/8.

Nombres : 80 64 56 48 40 32 24 16 8 3

Volts : 80 80 90 100 110 — — — —



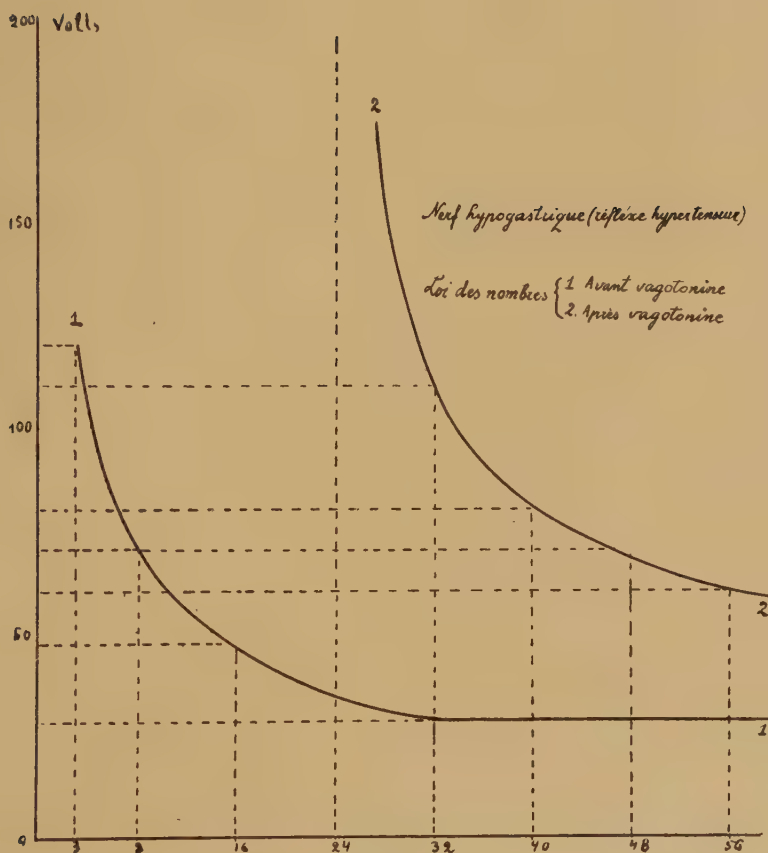
TRACÉ CL

10 novembre 1934. — N° 1673.

Chien ♂ de 20,300 kg.

Nerf hypogastrique (effet hypertenseur).

Loi des intervalles : 1, avant vagotonine,
2, après vagotonine,
3, 1 heure après vagotonine.



TRACÉ CLI

10 novembre 1934. — N° 1673.
Chien ♂ de 20,300 kg.

Nerf hypogastrique (effet hypertenseur.)

Loi des nombres : 1, avant vagotonine,
2, après vagotonine.

CINQUIÈME PARTIE

**ACTION DE LA VAGOTONINE
SUR L'EFFICACITÉ DES EXCITATIONS
DES NERFS PARASYMPATHIQUES
ET SYMPATHIQUES**

Les faits que nous avons rapportés dans les chapitres qui précèdent, montrent bien que la vagotonine exerce une action nette et importante sur le tonus et la réflexivité végétative. Cette action semble caractérisée par une augmentation des effets toniques et réflexes parasympathiques et, parallèlement, par une diminution des effets toniques et réflexes sympathiques.

Dans ces effets de la vagotonine sur le tonus et la réflexivité végétative, l'action de l'hormone pancréatique sur les centres nous est apparue importante et prépondérante.

Néanmoins, il nous a semblé nécessaire d'étudier également les modifications que l'administration de vagotonine peut apporter au fonctionnement des appareils périphériques de la vie végétative.

En effet, il n'est pas douteux que, dans le fonctionnement du système nerveux végétatif, il faut tenir compte, en dehors de l'action exercée par les centres, des conditions de réponse des organes végétatifs aux incitations nerveuses qui leur parviennent.

L'étude de l'action de la vagotonine sur la réponse de l'organe à l'incitation nerveuse directe, a porté principalement sur les effets de l'excitation périphérique, d'une part du nerf pneumogastrique cardio-moderateur, d'autre part, du sympathique vaso-constricteur et cardio-accelérateur.

CHAPITRE I

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LES EFFETS CARDIO-MODÉRATEURS DE L'EXCITATION DU BOUT PÉRIPHÉRIQUE DU NERF PNEUMOGASTRIQUE

Dans une première série d'expériences, nous avons effectué chez le chien, des excitations du bout périphérique du nerf pneumogastrique préalablement sectionné, le pneumogastrique du côté opposé étant intact.

Dans ces conditions, nous avons pu constater que l'administration de vagotonine était suivie d'une augmentation nette de l'effet cardio-modérateur déclenché par l'excitation du bout périphérique du vague.

Cette augmentation apparaît généralement 15 à 20 minutes après injection intraveineuse de vagotonine et s'amplifie notablement un moment après cette injection.

12 novembre 1934. — N° 1674.

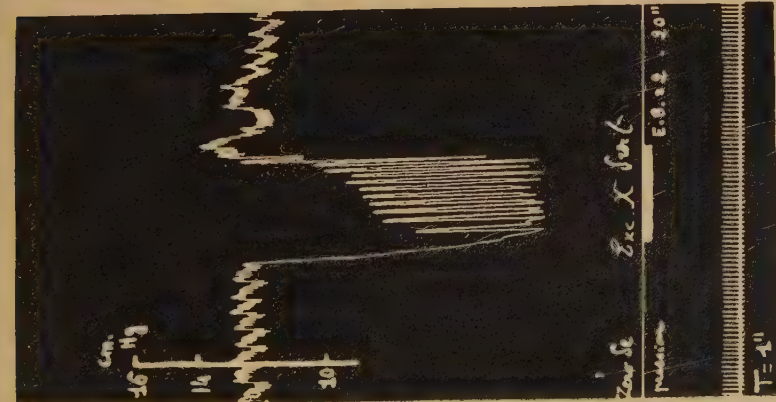
Chien ♂ de 11 kg.

- 10 h. 35. Anesthésie au chloralose (0,08 gr./kg.).
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Pneumographe de Paul Bert.
- 11 h. 10. R. O. C. : 31/13.
- 11 h. 30. R. O. C. : 35/15.
- 11 h. 35. Chloralose : 0,30 gr.
- 14 h. 10. R. O. C. : 30/13.
- 14 h. 15. Section du nerf pneumogastrique droit.
- 14 h. 25. Chloralose : 0,60 gr.
- 14 h. 25. Recherche du seuil cardio-modérateur par excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique.
- Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique :
- | | |
|----------------|----------------------------------|
| E. B. : 13-15" | } pas d'effet cardio-modérateur. |
| E. B. : 12-15" | |
| E. B. : 11-15" | |
| E. B. : 10-15" | |
| E. B. : 9-15" | } cardio-modération nette. |
| E. B. : 8-15" | |
| E. B. : 7-15" | |
| E. B. : 5, | cardio-modération considérable. |
- 15 h. 45. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique :
- | | |
|---------------|------------------------------------|
| E. B. : 8-15" | } effet cardio-modérateur intense. |
| E. B. : 6-15" | |
- 15 h. 50. R. O. C. : 23/12.
- 15 h. 55. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine S. 84.
- 16 h. 5. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique :
- E. B. : 10-15", apparition d'un effet cardio-modérateur.
- 16 h. 13. E. B. : 6-15", effet cardio-modérateur toujours très marqué.
- | | | |
|-----------|----------------|---|
| 16 h. 15. | E. B. : 10-15" | } Effet très net, alors que pour cet écartement de bobine, il n'existait pas d'effet cardio-modérateur avant injection de vagotonine. |
| 16 h. 25. | E. B. : 10-15" | |

31 août 1934. — N° 1188.

Chien ♂ de 14 kg.

- 10 h. Anesthésie au chloralose.
Énervation du rein droit et oncographie.
Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Préparation du nerf splanchnique gauche par voie postérieure.
Canule trachéale.
Section du nerf pneumogastrique droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.
- 14 h. 10. Chloralose : 0,70 gr.
- 14 h. 25. R. O. C. : nul.
Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 2-20", effet cardio-modérateur net; vaso-constriction rénale minime.
- 14 h. 55. Exc. du nerf splanchnique :
E. B. : 5-45", effet hypertenseur très marqué; vaso-constriction secondaire du rein énervé intense.
- 15 h. 10. Asphyxie lente (6'), contraction considérable du rein énervé.
- 15 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 95 s 2.
- 16 h. 10. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 2-20", effet cardio-modérateur augmenté; vaso-constriction rénale nettement augmentée.
- 16 h. 40. E. B. : 2-20", effet cardio-modérateur très augmenté; effet rénal très fortement augmenté.
- 17 h. 10. Asphyxie lente (6'), la constriction du rein est considérablement diminuée.
- 17 h. 45. Exc. du nerf splanchnique :
E. B. : 5-45", effet vaso-constricteur diminué; contraction secondaire du rein énervé très atténuée.

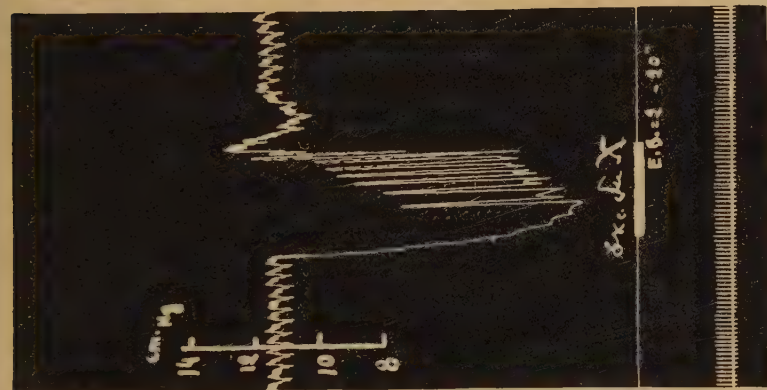


TRACÉ CLII

31 août 1932. — N° 1188.

Chien ♂ de 14 kg.

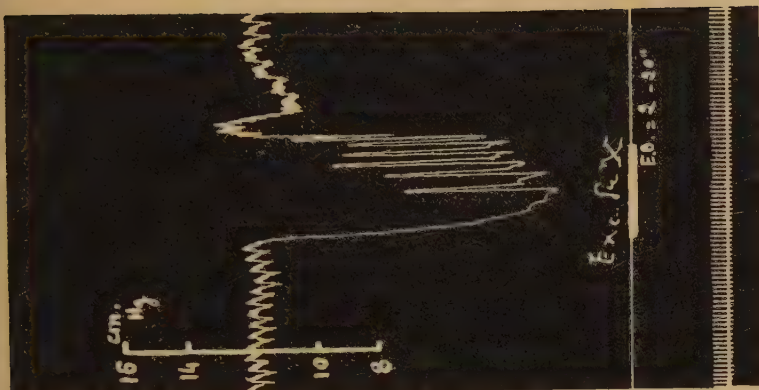
14. h. 25. Excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique : E. B. : 2-20" : effet cardio-modérateur net.



TRACÉ CLIII

Même animal.

16 h. 10. Même excitation du nerf pneumogastrique : augmentation nette de l'effet cardio-modérateur



TRACÉ CLIV

Même animal.

16 h. 40. Même excitation du nerf pneumogastrique : augmentation très nette de l'effet cardio-modérateur.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons effectué des excitations du bout périphérique du vague chez des animaux dont les deux pneumogastriques avaient été préalablement sectionnés.

Dans ces conditions, il nous a paru difficile d'obtenir des seuils assez stables et suffisamment comparables entre eux. De même, l'administration de vagotonine ne nous a pas donné de résultats homogènes chez ces animaux : dans certaines expériences, l'administration de l'hormone n'était suivie d'aucune modification appréciable des effets cardio-modérateurs de l'excitation; par contre, dans quelques cas, où la stabilité des seuils semblait être obtenue plus facilement, l'injection de vagotonine a été suivie d'une augmentation nette des effets cardio-modérateurs de l'excitation.

11 février 1932. — N° 985.

Lapin ♂ de 2,650 kg., sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche.

15 h. 10. R. O. C. : 30/8.

15 h. 25. Excitation du bout central du nerf de Cyon : effet
vaso-dilatateur net.

E. B. : 3-30".

15 h. 30. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au
cou.

15 h. 40. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogas-
trique gauche :

E. B. : 0-35", effet cardio-modérateur net.

16 h. Injection sous-cutanée de 1/20 mgr./kg. de vago-
tonine V. S. 16 s.

16 h. 50. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogas-
trique gauche :

E. B. : 0, effet cardio-modérateur sans change-
ment.

18 h. R. O. C. : 25/8.

18 h. 15. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogas-
trique gauche :

E. B. : 0, effet cardio-modérateur toujours très
marqué.

2 février 1935. — N° 1728.

Chien de ♂ 14,500 kg.

9 h. 15. Anesthésie au chloralose : 180 cc. de solution à
0,8 %.

Inscription de la pression carotidienne droite au
moyen d'un kymographe de Ludwig.

9 h. 35. R. O. C.

9 h. 50. Canule trachéale.

Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au
cou.

10 h. Chloralose : 75 cc.

11 h. 20. Excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique :

E. B. : 10- 6", pas d'effet cardio-modérateur.

E. B. : 9- 5", effet net et immédiat.

E. B. : 9,5-15", effet peu marqué.

11 h. 30. E. B. : 9,5-15", effet encore plus net : arrêt cardiaque de 4".

11 h. 55. E. B. : 9,5-15", l'effet cardio-modérateur n'existe plus (excitation répétée à trois reprises).

12 h. 1. E. B. : 9-15", effet cardio-modérateur intense.

12 h. 3. E. B. : 9,5-15", effet plus marqué que pour E. B. : 9.

12 h. 8. E. B. : 9,5-15", effet très net.

13 h. 55. Chloralose : 140 cc.

14 h. 35. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique :

E. B. : 9,5-15", rien.

14 h. 50. E. B. : 9-15", effet peu marqué.

15 h. 5. E. B. : 9-15", rien.

15 h. 20. E. B. : 9-15", effet peu marqué.

En somme, on n'obtient pas de seuil stable de l'effet cardio-modérateur déclenché par excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique.

15 h. 25. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine S. 90.

15 h. 40. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique :

E. B. : 9-15", rien.

16 h. 45. E. B. : 9-15", effet net.

17 h. 10. Chloralose : 75 cc.

17 h. 40. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique :

E. B. : 9-15", effet cardio-modérateur très marqué.

18 h. E. B. : 9,5-15", effet existant.

18 h. 15. E. B. : 9,5-15", id.

28 janvier 1935. — N° 1720.

Chien ♀ de 9,400 kg.

- 15 h. 50. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 16 h. 30. Canule trachéale.
Section du nerf pneumogastrique-gauche.
Ligature du nerf pneumogastrique droit pour excitation du bout périphérique.
- 16 h. 35. Exc. du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 17-10" } pas d'effet cardio-modérateur.
E. B. : 15-10" }
E. B. : 14-10", effet cardio-modérateur considérable.
- 16 h. 43. E. B. : 14,5-15", effet cardio-modérateur seuil.
- 16 h. 50. Injection intraveineuse de 2 cgr. de vagotonine S. 90.
- 17 h. 4. 10' après vagotonine :
Exc. du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 14,5-15", pas d'effet.
- 17 h. 24. 30' après vagotonine :
Exc. du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 14,5-15", pas d'effet.
- 17 h. 39. 45' après vagotonine :
Exc. du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 14,5-15", pas d'effet.
- 17 h. 54. 1 heure après vagotonine :
Exc. du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 14,5-15", pas d'effet.
On vérifie alors que la bobine de Du Bois Raymond donne bien un courant faradique et que l'électrode le transmet au nerf (exc. du nerf : E. B. : 8, effet cardio-modérateur net et rapide).

6 février 1935. — N° 1734.

Chien ♂ de 18,300 kg.

9 h. 25. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

9 h. 55. R. O. C.

10 h. 15. Canule trachéale.

Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au cou.

10 h. 45. Excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit :

E. B. : 11,5-15", effet cardio-modérateur net.

10 h. 55. Chloralose : 90 cc.

11 h. 52. Injection intraveineuse de 1/2 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 à 2.

12 h. 2. 10' après l'injection de vagotonine :

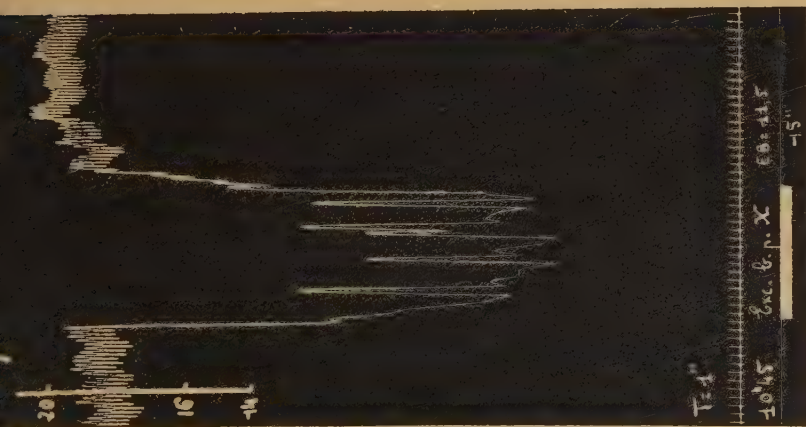
Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique :

E. B. : 11,5-15" pas de modification de l'effet cardio-modérateur.

12 h. 52. 1 heure après l'injection de vagotonine :

Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique :

E. B. : 11,5-15", l'effet cardio-modérateur reste semblable à ce qu'il était avant administration de vagotonine.

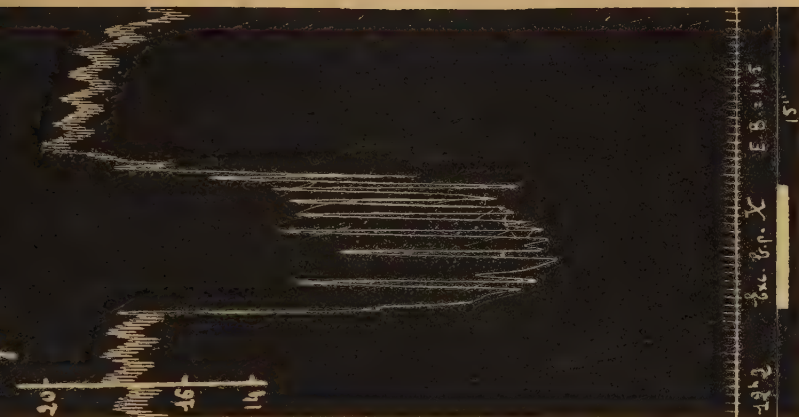


TRACÉ CLV

8 février 1935. — N° 1734.

Chien ♂ de 18,300 kg.

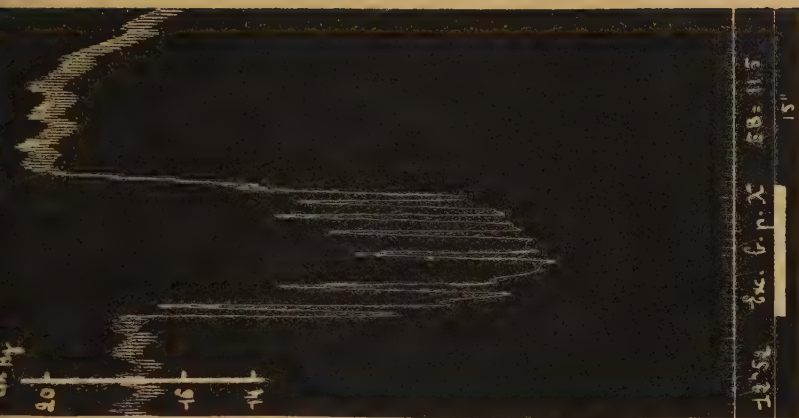
10 h. 45. Excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique :
E. B. : 11,5 ; 45^e avant l'injection de vagotonine.



TRACÉ CLVI

Même animal.

12 h. 2. Même excitation, 10' après injection de vagotonine.
Pas de modification nette de l'effet cardio-modérateur.



TRACÉ CLVII

Même animal.

12 h. 52. Même excitation, 4 heure après injection de vagotonine.
Pas de modification nette de l'effet cardio-modérateur.

23 mai 1935. — N° 1783.

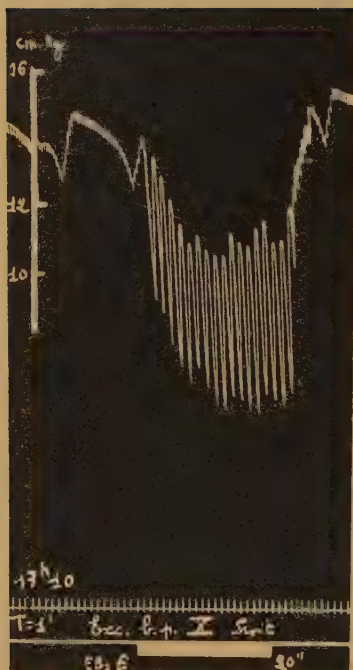
Chien ♂ de 9,300 kg.

- 14 h. 35. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 15 h. 5. R. O. C.
- 15 h. 10. Section du nerf pneumogastrique gauche.
Ligature du nerf pneumogastrique droit.
- 15 h. 10. Excitation du bout périphérique du nerf pneumo-
gastrique droit :
E. B. : 10-15" : effet cardio-modérateur net.
- 15 h. 45. E. B. : 10-15" : effet identique.
- 15 h. 55. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vago-
tonine V. F. 1.
- 16 h. 40. Excitation du bout périphérique du nerf pneumo-
gastrique :
E. B. : 10-15" : disparition de l'effet cardio-
modérateur.
- 16 h. 55. E. B. : 10-15" : pas d'effet cardio-modérateur.

14 janvier 1935. — N° 1713.

Chien ♂ de 6,300 kg.

- 14 h. 40. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 15 h. 42. Ligature du nerf pneumogastrique gauche.
- 16 h. 5 Canule trachéale.
Section du nerf pneumogastrique droit.
- 16 g. 25. Chloralose : 50 cc.
- 17 h. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique
droit : E. B. : 8-20" : effet cardio-modérateur
minime.
- 17 h. 10. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogas-
trique droit : E. B. : 6-20" : effet cardio-modéra-
teur net.
- 17 h. 20. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine
V. S. 95 à 2.
- 17 h. 30. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastri-
que droit : E. B. : 6-20" : augmentation considé-
rable de l'effet cardio-modérateur.

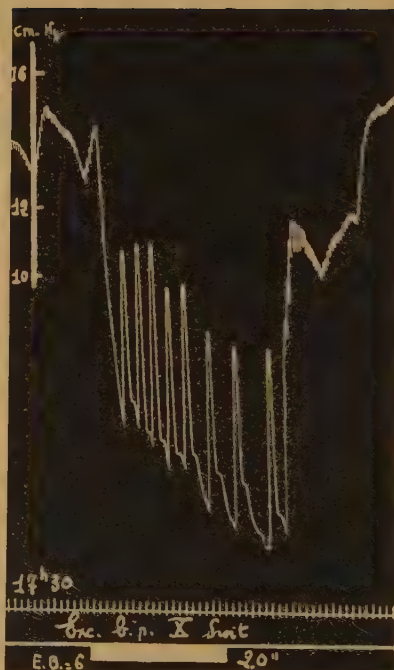


TRACÉ CLVIII

14 janvier 1935. — N° 1713.

Chien ♂ de 6,300 kg.

17 h. 10. Excitation du nerf pneumogastrique droit ; E. B. : 6-20" ; effet cardio-moderateur net.



TRACÉ CLIX

Même animal.

17 h. 30. Même exploitation du nerf pneumogastrique droit ; 10' après administration de vagotonine ; augmentation considérable de l'effet cardio-moderateur.

14 janvier 1935. — N° 1719.

Chien ♂ de 6,300 kg.

14 h. 40. Anesthésie au chloralose.

Canule trachéale.

Ligature du nerf pneumogastrique gauche.

Section du nerf pneumogastrique droit.

16 h. Exc. du nerf pneumogastrique gauche (bout périphérique) :

E. B. : 12-20" } effet cardio-modérateur infime
E. B. : 11-20" }

16 h. 25. Chloralose : 50 cc. de solution.

16 h. 30. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique gauche :

E. B. : 10-20" }
E. B. : 9-20" } effet cardio-modérateur minime.
E. B. : 8-20" }
E. B. : 5-20" } effet peu marqué.
E. B. : 5-20" }

E. B. : 5, effet très net : arrêt cardiaque brusque qui fait interrompre l'excitation au bout de 5".

E. B. : 12-20", aucun effet.

En somme, le nerf pneumogastrique gauche paraît peu excitable et surtout l'on n'obtient pas de seuil net et stable.

17 h. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit :

E. B. : 12-20" }
E. B. : 10-20" } pas d'effet.
E. B. : 8-20", effet cardio-modérateur minime.
E. B. : 6-20", effet net.

17 h. 15. E. B. : 4-20", effet cardio-modérateur intense.

17 h. 20. Injection intra-veineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 à 2.

17 h. 30. 10' après vagotonine.

Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit :

E. B. : 6-20" } effets cardio-modérateurs très
E. B. : 8-20" } augmenté par rapport à ce
E. B. : 4-20" } qu'ils étaient avant injection
de vagotonine.

1^{er} février 1935. — N° 1727.

Chien ♂ de 5, 100 kg.

- 15 h. 10. Anesthésie au chloralose : 75 cc. de solution à 0,8 %.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
- 15 h. 45. R. O. C.
- 15 h. 50. Section bilatérale des nerfs pneumogastriques au
cou.
- 16 h. 10. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogas-
trique droit :
E. B. : 12-15", rien.
- 16 h. 25. E. B. : 11-15", effet cardio-modérateur net.
- 16 h. 35. E. B. : 10-15", rien.
- 16 h. 45. E. B. : 11-15", rien
E. B. : 8-15", effet cardio-modérateur intense.
E. B. : 5-30", arrêt cardiaque de 30".
- 16 h. 55. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine S. 90.
- 17 h. 5. Exc. du nerf pneumogastrique droit : du bout péri-
phérique.
E. B. : 11-15", effet cardio-modérateur qui n'exis-
tait pas avant injection de vagotonine.
- 17 h. 10. E. B. : 10-15", augmentation nette de l'effet
cardio-modérateur.
- 17 h. 30. E. B. : 11-15", effet net.
- 17 h. 50. E. B. : 10-15", effet net.

Les résultats obtenus chez des animaux bivagotomisés nous apparurent beaucoup plus nets et plus homogènes lorsque nous pratiquâmes chez ces animaux l'ablation bilatérale des surrénales, avant injection de vagotonine (1).

Notons que cette opération fut pratiquée en abordant les surrénales par la voie postérieure et évitant soigneusement toute lésion des nerfs splanchniques.

Dans ces conditions, et en effectuant l'administration de vagotonine assez rapidement après la surrénalectomie, avant toute modification possible de l'excitabilité périphérique vagale (nous nous sommes assurés, chez des animaux témoins que ces modifications consécutives à la surrénalectomie surviennent très tardivement), nous avons pu observer, cette fois, une augmentation nette et régulière des effets de l'excitation vagale.

Quinze à trente minutes après injection de vagotonine, on observe, d'une part, un abaissement net du seuil de l'excitation nécessaire pour obtenir un effet cardio-modérateur, et, d'autre part, pour une même intensité d'excitation une augmentation, souvent considérable, des effets, comme le montrent les exemples suivants :

(1) H. ROGER (1917) a montré que l'ablation des surrénales est suivie chez le lapin, d'une augmentation des effets cardio-inhibiteurs de l'excitation du bout périphérique du vague.

11 juin 1935. — N° 1789.

Chien ♀ de 9 kg.

14 h. 15. Anesthésie au chloralose : 90 cc. de solution à 0,8 %.
Inscription de la pression fémorale droite au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Pneumographe de Paul Bert.

14 h. 45. R. O. C. : nul.

14 h. 55. Canule trachéale.

Section du nerf pneumogastrique gauche; ligature
du nerf pneumogastrique droit.

15 h. et 16 h. Surrénalectomie bilatérale par voie postérieure.

17 h. 5. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique
droit :

E. B. : 10-15", effet cardio-modérateur net.

E. B. : 11-15", pas d'effet cardio-modérateur.

17 h. 10. E. B. : 10-15", effet cardio-modérateur compa-
rable au précédent E. B. : 10.

E. B. : 11-15", pas d'effet cardio-modérateur.

17 h. 20. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V. F. 1.

17 h. 35. Exc. du bout pé.iphérique du nerf pneumogastrique
droit :

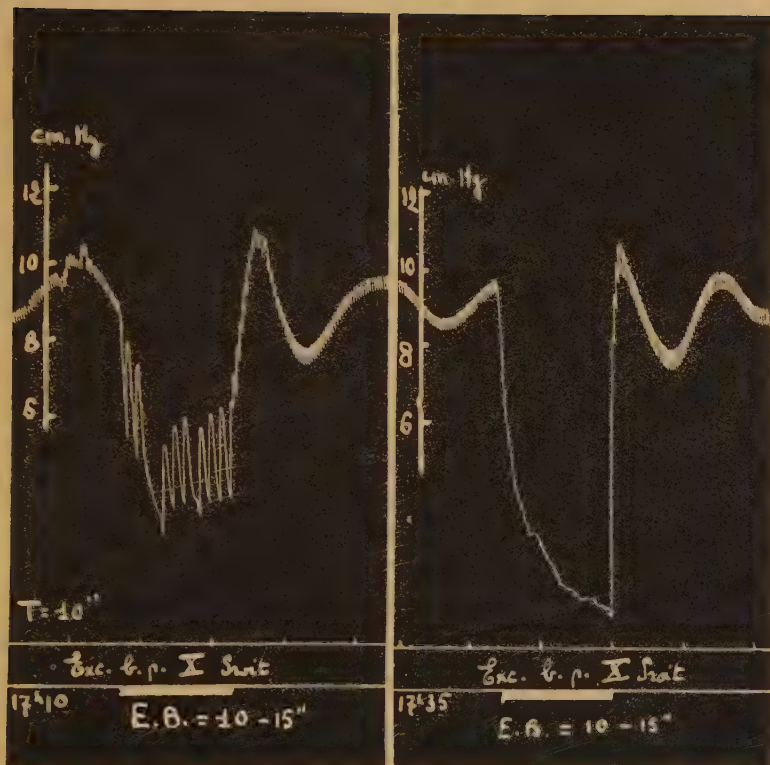
E. B. : 10-15", arrêt cardiaque de 15".

E. B. : 11-15", effet cardio-modérateur net.

h. 55. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique
droit :

E. B. : 10-15", arrêt cardiaque de 15".

E. B. : 11-15", effet cardio-modérateur net



TRACÉ CLX

11 juin 1935. — N° 1789.

Chien ♀ de 9 kg.

Surrénalectomie bilatérale.

17 h. 10. Excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit : E. B. : 10-15 : effet cardio-modérateur net.

TRACÉ CLXI.

Même animal.

17 h. 35. Même excitation du nerf pneumogastrique droit, 15' après administration de vagotonine : augmentation considérable de l'effet cardio-modérateur; arrêt cardiaque de 15".

11 juin 1935. — N° 1790.

Chien ♀ de 9,900 kg.

- 14 h. 15. Anesthésie au chloralose (100 cc. de solution à 0,8%)
Inscription de la pression fémorale droite au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
- 14 h. 40. R. O. C. : nul.
- 14 h. 50. Canule trachéale.
Section du nerf pneumogastrique gauche.
Ligature du nerf pneumogastrique droit, que l'on
charge sur une électrode bipolaire pour excitation
à la bobine de Dubois Reymond.
- 15 h. 15 et 15 h. 45. Surrénalectomie bilatérale par voie pos-
térieure.
- 16 h. Chloralose : 0,60 gr.
- 16 h. 30. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique
droit :
E. B. : 5-15", effet cardio-modérateur seuil.
- 16 h. 45. E. B. : 5-15", même effet.
- 16 h. 55. E. B. : 5-15", même effet.
- 17 h. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V. F. 1.
- 17 h. 15. 15' après injection de vagotonine :
Exc. du bout périphérique du nerf pneumogas-
trique droit :
E. B. : 5-15", effet cardio-modérateur sans
modification.
- 17 h. 30. 30' après injection de vagotonine :
Exc. du bout périphérique du nerf pneumogas-
trique droit :
E. B. : 5-15", augmentation considérable de
l'effet cardio-modérateur : arrêt cardiaque
de 12".
- 17 h. 45. 45' après injection de vagotonine :
Exc. du bout périphérique du nerf pneumogas-
trique droit :
E. B. : 5-15", arrêt cardiaque de 14".

Il nous paraît important de souligner le fait que cette augmentation des effets de l'excitation périphérique vagale ne se produit jamais immédiatement, mais généralement un moment après administration de vagotonine, alors que les effets réflexes vagues sont déjà régulièrement augmentés.

CHAPITRE II

VAGOTONINE ET ACCÉLÉRATEURS CARDIAQUES

Nous avons étudié l'action de la vagotonine sur les effets de l'excitation des nerfs accélérateurs cardiaques en utilisant la méthode précédemment décrite pour leur recherche chez le chien.

Le ganglion stellaire, isolé et privé de ses connections centrales par section entre deux ligatures, était chargé sur une électrode excitatrice laissée en place.

On déterminait ensuite le seuil de l'excitation faradique nécessaire pour obtenir un effet juste appréciable, ainsi que l'excitation donnant un effet maximum de l'accélération du rythme cardiaque.

L'administration de vagotonine, pratiquée par voie intraveineuse, est suivie, d'une manière nette et régulière, d'une diminution progressive de l'accélération cardiaque provoquée par l'excitation nerveuse.

Cette atténuation des effets de l'excitation ne se manifeste pas immédiatement après administration de l'hormone. La diminution de l'efficacité de l'excitation porte aussi bien sur le seuil de l'effet accélérateur que sur les effets maxima de l'excitation. Chez certains animaux, les excitations même les plus intenses, ne parviennent pas à accélérer le rythme cardiaque d'une manière appréciable.

Voici un exemple de cette action de la vagotonine :

29 mai 1935. — N° 1786.

Chien ♂ de 8,900 kg.

14. h. 15 Anesthésie au chloralose (90 cc. de solution 0,8 %) :
sommeil rapide et calme.

Inscription de la pression carotidienne gauche au
moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 55. R. O. C.

Recherche des nerfs accélérateurs droits, que l'on
charge sur électrode bipolaire pour excitation
à la bobine de Du Bois Reymond.

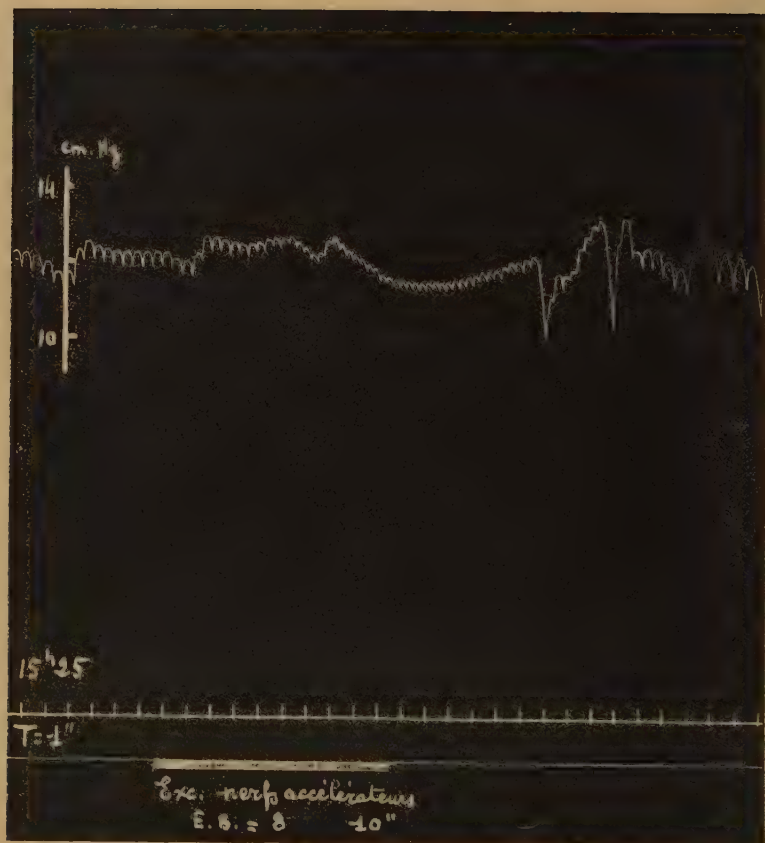
15 h. 15. R. O. C. : légèrement augmenté par rapport au pré-
cédent.

15 h. 25. Excitation des nerfs accélérateurs : effet accéléra-
teur net.
E. B. : 8-10".

15 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V. F. 1.

15 h. 55. Excitation des nerfs accélérateurs : diminution
nette de l'effet accélérateur :
E. B. : 8-10".

16. h. 10 Excitation des nerfs accélérateurs : l'effet accélé-
rateur a totalement disparu.
E. B. : 8-10".

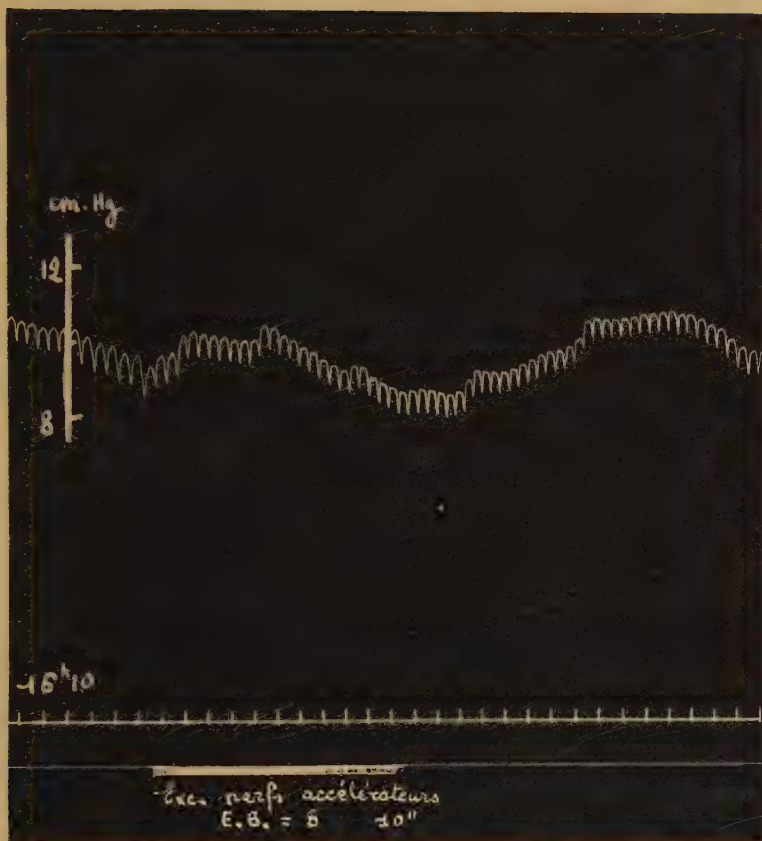


TRACÉ CLXII

29 mai 1935. — N° 1786.

Chien ♂ de 8,900 kg.

15 h. 25. Excitation des nerfs accélérateurs : E. B. : 8-10", avant injection de vagotonine : effet accélérateur très net



TRACÉ CLXIII

Même animal.

16 h. 10. Même excitation des nerfs accélérateurs, 30' après injection de vagotonine : l'effet accélérateur a totalement disparu.

CHAPITRE III

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LES EFFETS HYPERTENSEURS DE L'EXCITATION DU BOUT PÉRIPHÉRIQUE DU NERF SPLANCHNIQUE CHEZ LE CHIEN SURRÉNALECTOMISÉ

Pour étudier l'action de la vagotonine sur les effets de l'excitation périphérique sympathique, nous avons tout d'abord recherché si cette hormone modifie l'excitabilité faradique du bout périphérique du nerf splanchnique.

Le nerf splanchnique fut abordé par voie postérieure, dégagé sur une longueur suffisante à sa sortie entre les piliers du diaphragme et sectionné suffisamment haut. Le bout périphérique était chargé sur une électrode excitatrice; la surrénale du même côté avait été préalablement enlevée, pour éviter les décharges d'adrénaline lors de l'excitation du nerf, décharges pouvant gêner l'étude des effets vaso-moteurs purs.

Dans ces conditions, l'administration de vagotonine est très régulièrement suivie d'une diminution nette des effets hypertenseurs de l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique.

Cette diminution de l'efficacité de l'excitation n'apparaît pas immédiatement après injection intraveineuse de vagotonine, mais seulement un moment après, généralement 30 à 45 minutes, et s'accroît encore davantage une heure à une heure et demie après l'injection.

A ce moment, même avec des excitations très intenses, on n'obtient que des effets hypertenseurs très atténués.

11 janvier 1935. — N° 1741.

Chien ♂ de 11,100 kg.

14 h. 50. Anesthésie au chloralose (120 cc. de solution à 0,8 %) : sommeil calme et rapide.

Surrénalectomie bilatérale par voie postérieure.

Section bilatérale des nerfs splanchniques; le bout périphérique du nerf splanchnique gauche est chargé sur une électrode bipolaire pour excitations à la bobine de Du Bois Reymond.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

17 h. Essais d'excitations du nerf splanchnique.

17 h. 25. Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche : effet hypertenseur très net :
E. B. : 18-30".

17 h. 30. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 à 2.

17 h. 45. Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche : effet hypertenseur diminué.
E. B. : 18-30".

18 h. 10. Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche : disparition complète de l'effet hypertenseur :
E. B. : 18-30".

15 février 1935. — N° 1744.

Chien ♂ de 18,800 kg.

15 h. 40. Anesthésie au chloralose (200 cc. de solution à 0,8 %).

Surrénalectomie bilatérale, par voie postérieure.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

17 h. à 17 h. 30. Préparation du nerf splanchnique droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitations à la bobine de Du Bois Reymond.

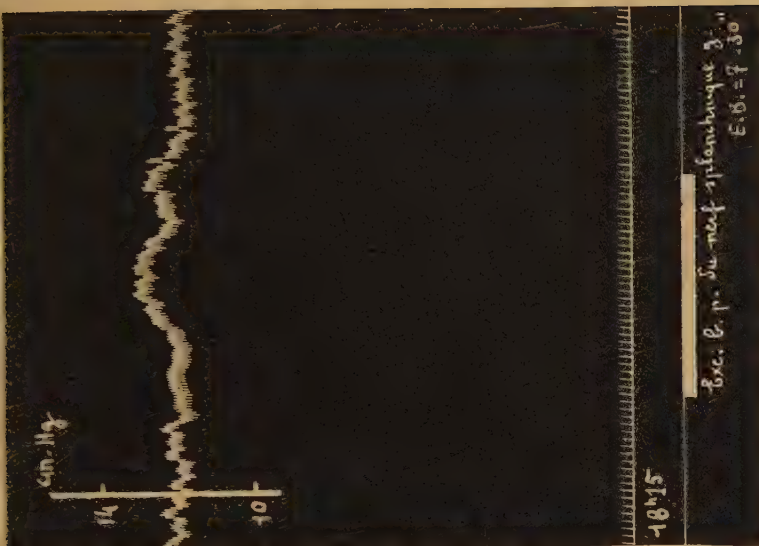
18 h. Exc. du nerf splanchnique droit :
E. B. : 7-20", effet hypertenseur peu net.
E. B. : 6,5-20", effet hypertenseur net.

- 18 h. 20. Chloralose : 70 cc. de solution à 8 %.
- 18 h. 25. Exc. du nerf splanchnique :
E. B. : 6,5-20", effet hypertenseur sans modification.
- 18 h. 35. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 à 2.
- 18 h. 50. Exc. du nerf splanchnique :
E. B. : 6,5-20", effet hypertenseur déjà diminué.
- 19 h. 20. Exc. du nerf splanchnique :
E. B. : 6,5-20", effet hypertenseur très diminué.

20 février 1935. — N° 1748.

Chien ♂ de 20,800 kg.

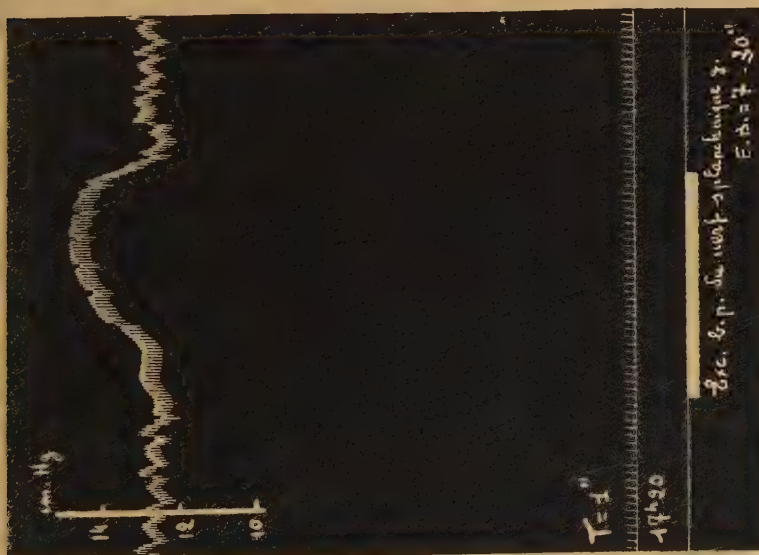
- 14 h. 30. Anesthésie au chloralose (210 cc. de solution à 0,8 %) : sommeil rapide et calme.
Surrénalectomie gauche par voie postérieure.
Section du nerf splanchnique gauche qui est chargé sur une électrode bipolaire pour excitations à la bobine de Du Bois Reymond.
Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 17 h. 5. Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique :
E. B. : 5-30", effet hypertenseur intense.
- 17 h. 20. Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique :
E. B. : 7-30", effet hypertenseur très net.
- 17 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 à 2.
- 17 h. 50. Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique :
E. B. : 7-30", l'effet hypertenseur est encore bien marqué.
- 18 h. 15. Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique :
E. B. : 7-30", diminution très nette de l'effet hypertenseur.



TRACÉ CLXV

Même animal.

18 h. 45. Même excitation du nerf splanchnique, après injection de vagotonine : diminution considérable de l'effet hypertenseur.



TRACÉ CLXIV

20 février 1935. — N° 4748.

Chien ♂ de 20,800 kg.

Surrénalectomie gauche.

17 h. 20. Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche : E. B. : 7-30 ; effet hypertenseur net.

CHAPITRE IV

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EFFET VASO-CONSTRICTEUR DÉCLANCHÉ PAR L'EXCITATION DU BOUT CÉPHALIQUE DU SYMPATHIQUE CERVICAL CHEZ LE LAPIN

Pour étudier les effets vaso-moteurs de l'excitation faradique du bout céphalique du sympathique cervical chez le lapin, nous nous sommes servi de la méthode suivante :

On enregistre, à l'aide du kymographe double de Tournade, d'une part, la pression carotidienne centrale, d'autre part, la pression carotidienne récurrente en insérant une canule de François FRANCK dans le bout périphérique de la carotide primitive du même côté.

On isole avec précaution les trois nerfs du cou, du même côté que la pression enregistrée, et on les charge sur des fils d'attente. On détermine ensuite, quel est celui des trois nerfs qui provoque, quand on l'excite, une élévation de la pression récurrente.

Le sympathique cervical ainsi identifié est sectionné et son bout céphalique chargé sur une électrode excitatrice. On préserve le nerf des tiraillements et du dessèchement en refermant la plaie à l'aide de pinces de Kocher.

L'injection intraveineuse ou sous-cutanée de vagotonine est suivie chez le lapin, d'une manière nette et régulière d'une diminution souvent considérable des effets vaso-constricteurs de l'excitation du sympathique cervical.

Alors qu'avant administration de vagotonine, l'excitation provoque une élévation de la pression récurrente atteignant souvent 30 à 40 millimètres de Hg., dans certains cas, 30 à 45 minutes après injection de vagotonine, la même excitation ne provoque plus aucune modification de la pression récurrente dans le bout périphérique de l'artère carotide primitive, comme le montre l'exemple suivant :

13 mai 1935. — N° 1775.

Lapin ♂ de 3,400 kg., sans anesthésie.

Inscription de la pression centrale et de la pression
périphérique à la carotide droite au moyen d'un
kymographe double de Tournade

Pneumographe de Paul Bert.

Recherche du nerf sympathique cervical droit :
essais d'excitation du nerf.

16 h. 30. Excitation du bout central du nerf sympathique
cervical :

E. B. : 19-20", effet hypertenseur périphérique à
peine marqué : seuil.

16 h. 35. E. B. : 14-30", élévation très nette de la pression
périphérique.

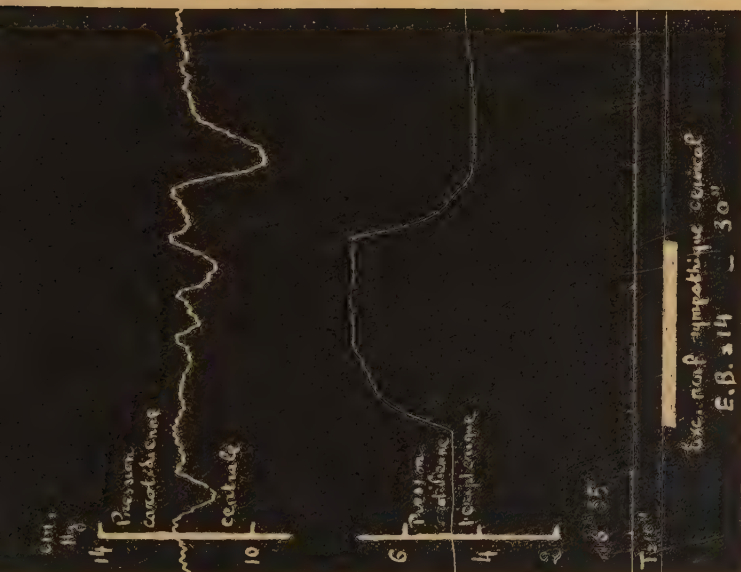
16 h. 45. Injection intraveineuse (veine marginale de l'oreille)
de 1 mgr./kg. de vagotonine V. F. 1.

16 h. 55. Excitation du bout central du nerf sympathique
cervical :

E. B. : 19-30", pas d'effet hypertenseur net.

E. B. : 14-30", l'effet hypertenseur périphérique
a totalement disparu.

17 h. 20. E. B. : 14-30", pas d'effet hypertenseur net.



TRACÉ CLXVI

13 mai 1935. — N° 1775.

Lapin ♂ de 3.400 kg. : sans anesthésie.

De haut en bas :

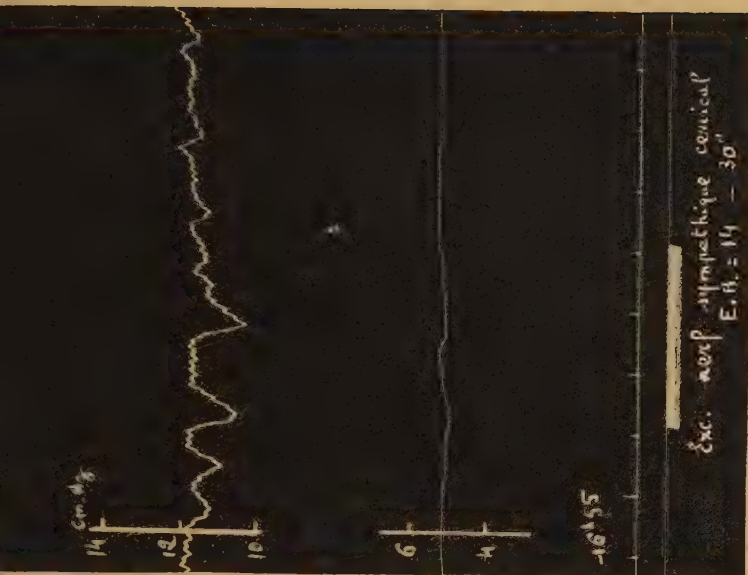
Pression carotidienne centrale,

Pression carotidienne périphérique,

Signal de temps,

Signal électro-magnétique.

16 h. 35. Exc. du nerf sympathique cervical : E. B. : 14-30" : effet hypertenseur périphérique net.



TRACÉ CLXVII

Même animal.

16 h. 55. Même excitation du nerf sympathique cervical, 10 après injection de vagotonine : diminution considérable de l'effet hypertenseur périphérique.

CHAPITRE V

ÉTUDE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DE L'ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LE FONCTION- NEMENT DES APPAREILS PÉRIPHÉRIQUES NEURO-VÉGÉTATIFS

Les faits que nous venons de rapporter paraissent montrer que l'administration de vagotonine est suivie de modifications nettes en ce qui concerne le fonctionnement périphérique des nerfs végétatifs et le caractère des réponses organiques à l'excitation de ces nerfs. Ces modifications sont particulièrement nettes et régulières et souvent intenses quand il s'agit du fonctionnement de la partie sympathique du système végétatif. Qu'il s'agisse du domaine cardiaque ou du domaine vasculaire, les effets de l'excitation des nerfs sympathiques sont considérablement atténués après administration de vagotonine. Quant aux effets cardiomodérateurs de l'excitation vagale, si les modifications ne nous ont point paru aussi intenses, aussi constantes et aussi facilement décélables, elles semblent néanmoins réelles, dans le sens d'une facilitation des effets nerveux périphériques.

Toutefois, il nous paraît important de souligner le fait que ces modifications des effets périphériques des nerfs végétatifs ne se manifestent qu'un moment après injection de vagotonine en s'accroissant lentement et progressivement. Nous croyons que là encore il ne s'agit pas d'une

action directe de l'hormone sur les organes mais d'une action indirecte corrélative des modifications du milieu humoral qui s'établit lentement et progressivement après administration de vagotonine.

Ces modifications du milieu intérieur paraissent avoir pour conséquence une facilitation de la transmission des effets nerveux aux organes pour ce qui concerne le parasympathique et par contre semble rendre moins efficaces les excitations de la partie sympathique du système végétatif.

Le problème se pose de savoir comment il faut interpréter ces modifications des transmissions nerveuses, sont-elles dues à une modification de la transmission elle-même ou bien à une modification de la réponse de l'organe aux excitations nerveuses qui lui arrivent.

« Actuellement deux théories sont proposées pour rendre compte de la transmission neuro-musculaire, écrivent A.-M. MONNIER et Z. M. BACQ. La première en date, que l'on peut qualifier de théorie électrique, a été formulée par L. LAPICQUE. Elle étend à la fonction neuro-musculaire la théorie de la propagation de l'influx le long de la fibre nerveuse, telle que HERMANN l'a jadis énoncée. On sait que cette théorie repose sur l'action stimulante exercée par les courants locaux provoqués par le potentiel d'action nerveux. Aussi lorsque ce dernier atteint une fibre musculaire, il produirait sur elle un effet identique à celui qu'exercerait un stimulus électrique analogue au potentiel d'action nerveux par la forme, l'amplitude et la durée. Ce sont donc les caractéristiques d'excitabilité du muscle qui conditionneraient la transmission neuro-musculaire. Notamment cette transmission serait d'autant plus facile que la caractéristique chronologique (ou chronaxie) du muscle serait une fraction déterminée de la durée du potentiel d'action nerveux; cette dernière condition est précisé-

ment remplie quand les chronaxies nerveuses et musculaires sont semblables (cas du muscle strié et de son nerf moteur).

Lorsque la chronaxie musculaire est beaucoup plus considérable que la chronaxie nerveuse, la transmission neuro-musculaire ne serait possible que si les influx sont reiteres (cas des systèmes dits itératifs (LAPICQUE 1912) que constitueraient les muscles lisses et les nerfs correspondants). Cette théorie appuyée d'une part sur de nombreux faits (LAPICQUE 1926) trouve également une justification dans des analogies physiques telles que les phénomènes de para-résonance. (A.-M. MONNIER 1934.)

Cependant à la suite des travaux de CANNON (1933) BACQ (1934), ROSENBLUETH (1932) il a été établi que la contraction du muscle lisse paraît être provoquée non plus par l'action stimulante exercée par les potentiels d'action nerveux considérés comme stimuli électriques, mais bien par l'effet d'une substance particulière libérée aux terminations nerveuses. Telle est la théorie de la transmission neuro-musculaire dite des médiateurs chimiques. »

* * *

Il a paru intéressant de vérifier si l'étude des lois de sommation des nerfs parasympathiques et sympathiques permet d'expliquer entièrement à l'aide de la méthode électrophysiologique, les constatations que nous avons rapportées au sujet de l'action de la vagotonine sur l'effet des excitations périphériques des nerfs végétatifs.

a) *Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur les caractéristiques d'excitabilité du système pneumogastrique-cœur.*

D. SANTENOISE, V. BONNET, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH (1) n'ont observé, sous l'action de la vagotonine aucune modification systématique et régulière de la chronaxie du nerf pneumogastrique ni des lois de sommation du système pneumogastrique-cœur; ces lois se modifient généralement peu, et quand elles varient, c'est tantôt dans le sens d'un redressement, tantôt d'un aplatissement; il faut d'ailleurs noter que ces lois sont généralement très difficiles à obtenir par suite de l'instabilité des seuils.

Notons d'ailleurs, que les expériences ci-dessous rapportées, ont été effectuées chez des animaux non surrénalectomisés et que les décharges d'adrénaline consécutives à l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique (TOURNADE) perturbent, sans aucun doute, l'allure des lois de sommation du système pneumogastrique-cœur.

(1) D. SANTENOISE, V. BONNET, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH : *Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe parasympathique* (C. R. Soc. Biol., 15 octobre 1932, t. CXI, n° 34, p. 279).

29 août 1932. — N° 1185.

Chien ♂ de 20 kg.

15 h. 15. Anesthésie au chloralose (2 gr.).

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation des nerfs pneumogastriques; section du nerf pneumogastrique gauche n 15 h. 45.

Appareillage de L. LAPICQUE pour étude électrophysiologique des nerfs itératifs.

Réducteur de potentiel de L. LAPICQUE. Source : 20 volts.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet cardio-modérateur déclenché par l'excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique.

18 h. 25. Chronaxie :

Rhéobase : 6,5 volts; c. ω 0,2 mf.; chronaxie : 0°, 74.

Loi des nombres : ϵ : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres : 10 5 2 1

Volts : 6,6 7,6 9,4 20

19 h. 10. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 26 à 2.

19 h. 20. Chronaxie :

Rhéobase : 8 volts; c. ω : 0,07 mf.; chronaxie : 0°, 26.

Loi des nombres : ϵ : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres : 10 5 2 1

Volts : 9 11 13 16

31 août 1932. — N° 1189.

Chien ♂ de 7 kg.

14 h. 50. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf pneumogastrique droit.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet cardio-
modérateur déclanché par l'excitation du bout
périphérique du nerf pneumogastrique.

Appareillage de L. LAPICQUE pour les nerfs itéra-
tifs. Source : 200 volts.

Chronaxie :

Rh. : 19 volts; c. chronaxique : 0,07 mf.; rh. :
19 volts; chronaxie 0°, 26.

Loi des nombres : ϵ : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres : 10 5 2 1 10

Volts.: 25 25 27 27 25

18 h. 5 Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagoto-
nine V. S. 26 à 2.

18 h. 50. Chronaxie :

Rh. : 15 volts; c. chronaxique : 0,08 mf.; rh.
15 volts.

Loi des nombres : ϵ : 1/12; c. : 10 mf.

Nombres : 10 5 2 1 10

Volts : 10 10 11 18 10

21 septembre 1932. — N° 1208.

Lapin ♀ de 2,200 kg., sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf pneumogastrique droit.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet cardio-modérateur déclenché par l'excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique.

Montage de L. LAPICQUE pour les nerfs itératifs :
R. : 10^4 ohms : nerf shunté.

9 h. 50. Rh. : 25 volts; c. chronaxique : 0,45 mf.; rh. : 25 volts; chron. : 1° , 65.

Loi des nombres : $1/12$; c. : 10 mf.

Nombres	: 10	5	2	1	10
Volts :	25	27	40	∞	25

10 h. 15. Injection sous-cutanée de 1/10 mgr./kg. de vagotonine Z. D. 10 β .

10 h. 55. Rh. : 20 volts; c. chronaxique : 0,45 mf.; rh. : 20 volts; chron. : 1° , 65.

Loi des nombres :

Nombres	: 10	5	2	1	10
Volts :	20	25	45	∞	20

11 h. 27. Injection sous-cutanée de 2 mgr./kg. de vagotonine Z. D. 10 β .

12 h. Rh. : 20 volts; c. chronaxique : 0,45 mf. ; rh. : 20 volts; chron. : 1° , 65.

Loi des nombres :

Nombres	: 10	5	2	1	10
Volts :	25	30	49	∞	25

23 août 1933. — N° 1418.

Chien ♂ de 11 kg.

11 h. 50. Anesthésie au chloralose (0,10 gr./kg.).

Préparation du nerf de Hering et du nerf pneumogastrique droits.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 . *Nerf pneumogastrique :*

Chronaxie : 0,2 mf.

Loi des nombres : $\varepsilon : 1/6$.

Nombres : 60 30 18 12 6 3 2 1 60

Volts : 38 38 38 38 50 100 150 200 38

17 h. 10. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 69 à 2.

Chronaxie : 0,2 mf.

Loi des nombres : $\varepsilon : 1/6$.

Nombres : 60 30 18 12 6 1 60

Volts : 18 18 18 25 45 < 200 18

10 décembre 1934. — N° 1687.

Lapin ♂ de 2 kg.; sans anesthésie.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf pneumogastrique droit; électrode bipolaire.

15 h. *Nerf pneumogastrique :*

Chronaxie : 0,4 mf.

Loi des intervalles : c. ω : 0,4 mf.

Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/2 1/2

Volts : 18 18 18 20 22 150

Loi des nombres : c. ω : 0,4 mf.; ϵ : 1/8.

Temps de sommation : T. : 1/2".

Nombres : 24 8 6 3

Volts : 18 18 18 150

16 h. 40. Injection intraveineuse (veine marginale de l'oreille)
de 1 cgr. de vagotonine S. 85.

17 h. 10. Chronaxie : 0,35 mf.

Loi des intervalles : c. ω : p,35 mf.

Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/2 1/1

Volts : 10 10 12 20 50 150

Loi des nombres : c. ω : 0,35 mf.; ϵ : 1/8.

Nombres : 24 16 8 6 3

Volts : 10 10 12 70 150

b) *Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur les effets hypertenseurs de l'excitation du nerf splanchnique.*

D. SANTENOISE, L. MERKLEN, V. PORC'HER et M. VIDACOVITCH (1) ont étudié les modifications d'excitabilité du nerf splanchnique sous l'influence de la vagotonine.

Ils ont pris comme seuil d'intensité de petits seuils, afin d'obtenir l'élévation par vaso-constriction nerveuse et éviter le plus possible les décharges d'adrénaline.

Ces auteurs ont régulièrement constaté, un moment après administration de l'hormone, un redressement notable des courbes exprimant les lois des nombres et d'intervalles, sans obtenir de variations notables de la chronaxie du nerf splanchnique.

(1) D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et excitabilité du nerf grand splanchnique* (C. R. Soc. Biol., 1^{er} avril 1933, t. CXII, n° 13, p. 1282).

2 avril 1933. — N° 1358.

Chien ♂ de 17 kg.

10 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Préparation du nerf splanchnique gauche par voie postérieure.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet hypertenseur consécutif à l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique.

Montage de L. LAPICQUE. Source : 141 volts.

14 h. Rhéobase : 5 volts; c. ω : 0,2 mf.; rh. : 5 volts.

Loi des intervalles : T. : 5"; c. : 10 mf.

Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/3 1/2 1 1/12

Volts : 5 5 6 6 6 6,5 8 5

17 h. 10. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 56 à 2.

17 h. 55. Loi des intervalles : T. 8"; c. : 10 mf.

Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/3 1/2 1 1/12

Volts : 9 10 12 13 14 20 32 9

5 mars 1933. — N° 1345.

Chien ♂ de 10,2 kg.

10 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf splanchnique gauche par la voie postérieure.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet hypertenseur déclenché par l'excitation du bout phérophérique du nerf splanchnique.

Montage de L. LAPICQUE.

15 h. 15. Rh. : 15 volts; cap. chronaxique : 0,3 mf.; rh. : 15 volts.

Loi des intervalles : T. : 10 c. ω : 0,3 mf.

Intervalles : $\frac{1}{12}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{3}$ $\frac{1}{2}$ 1 $\frac{1}{12}$

Nombres : 30 30 30 30 35 40 100 30

Loi des nombres : ϵ : $\frac{1}{8}$; c. : 0,3 mf.

Nombres : 80 48 32 16 8 7 5 .. 3 80

Volts : 35 35 35 40 50 60 90 > 120 35

16 h. 50. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine V. S. 56 $\approx$ 2.

17 h. 25. Rh. : 75 volts; c. chronaxique : 0,3 mf.; rh. : 15 v.

Loi des intervalles :

Intervalles : $\frac{1}{12}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{3}$ $\frac{1}{2}$ 1 $\frac{1}{12}$

Volts : 30 30 35 40 55 100 / 30

Loi des nombres :

Nombres : 80 48 32 16 8 7 5 3 80

Volts : 35 35 40 45 60 90 > 120 / 35

19 mars 1935. — N° 1353.

Chien ♂ de 19 kg.

13 h. 35. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf splanchnique gauche par la voie postérieure.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet hypertenseur déclanché par l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique.

Montage de L. LAPICQUE.

14 h. 45. Loi des intervalles : T. : 10"; c. : 0,1 mf.; rh. : 7-10,3 ohms (en série) : nerf deshunté.

Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/3 1/2 1 1/12

Nombres : 6 6 6 4 6 11 25 6

15 h. 40. Loi des nombres : 1/8; c. : 0,1 mf.; r. : 7,10³ ohms (en série) : nerf deshunté.

Nombres : 80 64 48 32 16 8 7 5 3 2-80

Volts : 9 9 9 9 9 10 11 14 18 35 9

16 h. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 56 2.

17 h. Loi des intervalles : T. : 10"; c. : 0,1 mf.

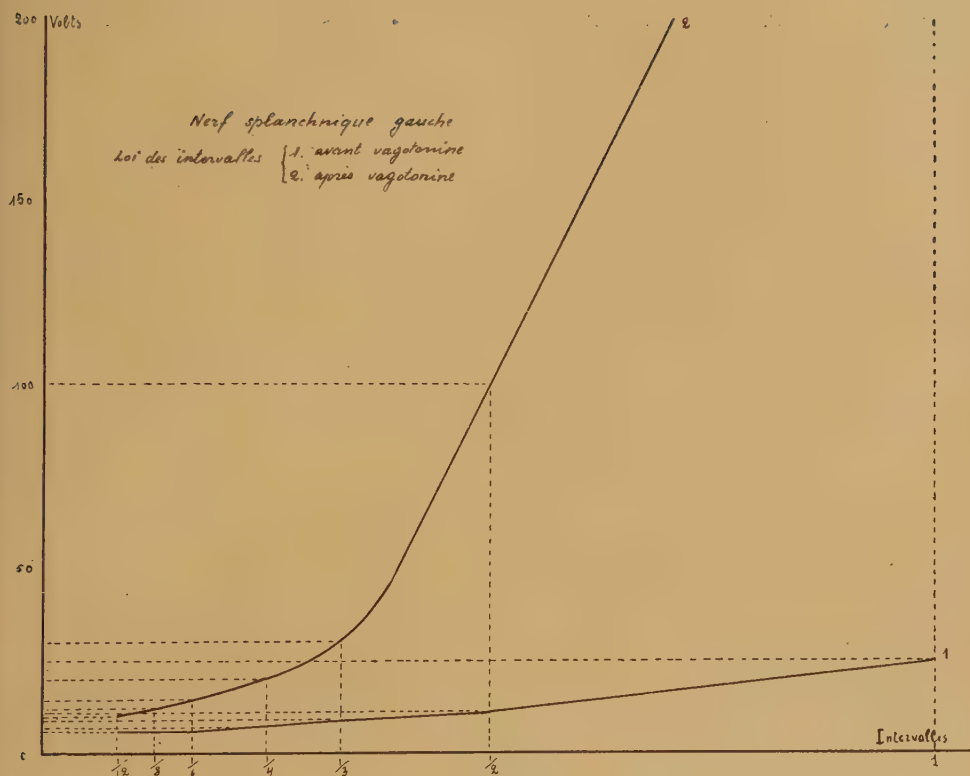
Intervalles : 1/12 1/8 1/6 1/4 1/3 1/2 1 1/12

Nombres : 10 12 14 20 30 100 > 200 10

17 h. 30. Loi des nombres : c. chron. ε : 1/8; 0,1 mf.; rh. : 6 volts; r. : 7,10 ohms (en série) : nerf deshunté.

Nombres : 80 64 48 32 16 8 7 5 3 2 80

Volts : 12 12 12 12 12 16 18 35 50 60 12

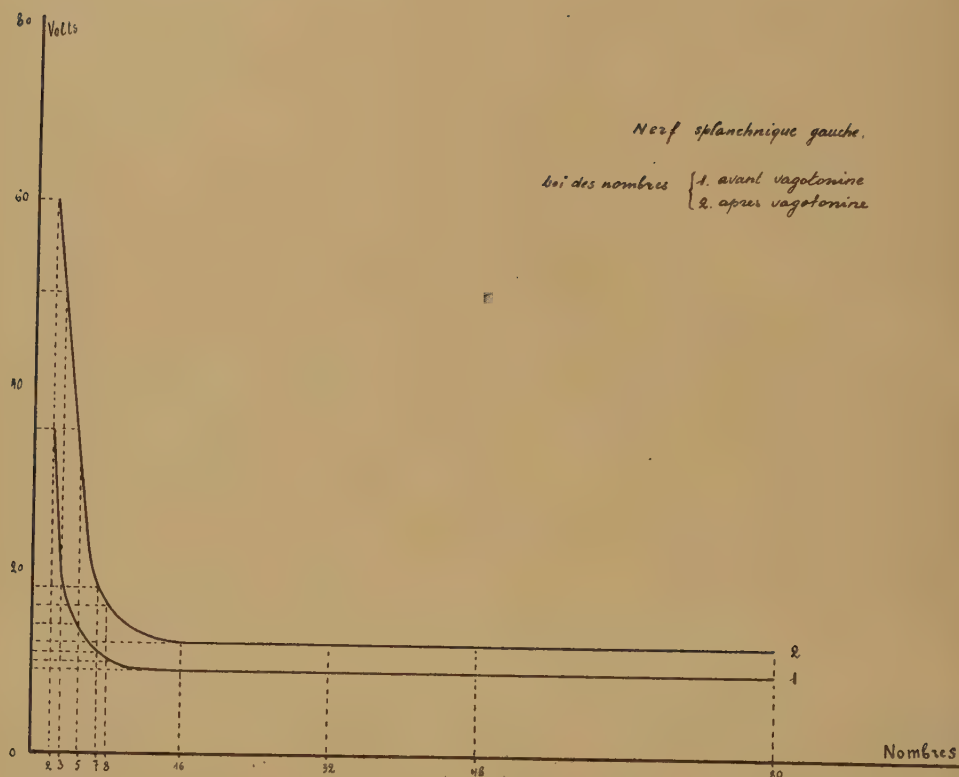


TRACÉ CLXVIII

19 mars 1935. — N° 1353.

Chien ♂ de 19 kg.

Loi des intervalles : 1, avant vagotonine,
 2, 1 heure après injection de vagotonine.



TRACÉ CLXIX

19 mars 1935. — N° 1353.

Chien ♂ de 19 kg.

Loi des nombres : 1, avant vagotonine,
2, 1 h. 30 après injection de vagotonine.

CHAPITRE VI

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EFFICACITÉ DES SUBSTANCES PARASYMPATHICOMI- MÉTIQUES ET SYMPATHICOMIMÉTIQUES, INTERMÉDIAIRES CHIMIQUES DE L'ACTION NERVEUSE.

Un grand nombre de substances ou d'agents pharmacologiques paraissent posséder vis-à-vis des éléments nerveux de chacune des deux parties du système nerveux végétatif une affinité élective.

Certaines substances paraissent présenter une affinité spéciale pour le sympathique, d'autres pour le parasympathique; les premières sont dites sympathicotropes, les autres parasympathicotropes. Les unes provoquent dans l'organisme des effets semblables à l'excitation sympathique, les autres, des effets semblables à l'excitation parasympathique. Elles sont dites (H. H. DALE) sympathicomimétiques ou parasympathicomimétiques.

Parmi les substances excitant le sympathique ou déclenchant des effets comparables à ceux de l'excitation du sympathique, il faut citer en particulier l'adrenaline, la tyramine, l'hordemine, l'éphedrine, l'isoamylamine, etc...

Parmi les substances excitant le parasympathique ou déclenchant des effets comparables à ceux de l'excitation du parasympathique, il faut citer la pilocarpine, l'éserine (physostigmine) la génésérine, l'arécoline, le césol, la choline et ses dérivés et la muscarine.

Toutefois les substances mimétiques que nous venons

de citer ne possèdent pas toutes et dans la même mesure la propriété de déclancher des actions absolument comparables à celles qu'on obtient par excitation des nerfs sympathiques ou parasympathiques. Il en est en particulier deux dont l'action se rapproche dans l'ensemble, le plus exactement des effets obtenus par excitation des nerfs végétatifs : l'*adrénaline* pour ce qui concerne les effets sympathiques et l'*acétylcholine* pour ce qui concerne les effets parasympathiques.

Mais l'intérêt que ces deux types de substances ont pu présenter, en particulier, au point de vue pharmacodynamique, s'est trouvé considérablement accru depuis que l'on a envisagé leur rôle comme intermédiaires possibles de l'action nerveuse elle-même sur les organes innervés.

En effet, ELLIOT, dès 1904-1905, analysant l'action de l'adrénaline sur les formations musculaires lisses innervées par le sympathique, avait observé que la réaction ainsi déclanchée est semblable à celle provoquée par l'excitation du sympathique lui-même mais que cette action, qui est périphérique, ne s'exerce en réalité ni sur les éléments nerveux sympathiques eux-mêmes, ni non plus sur les fibres musculaires. « L'excitation, écrivait ELLIOT, a lieu à la jonction entre muscle et nerf » et la présence de substances adrénalono-sensible au niveau de la *jonction myoneurale* est liée au nucléoplasme de la cellule musculaire et non pas à celui de la cellule nerveuse. Comme l'adrénaline ne provoque aucune réaction de la part de muscles n'ayant jamais été innervés par le sympathique (BRODIE et DIXON 1904) peut être s'agit-il là d'un « mécanisme qui s'est développé en dehors de la cellule musculaire par suite de l'association de celle-ci avec la fibre sympathique synaptisante et dont la fonction est de recevoir et de transformer l'impulsion nerveuse. » Ceci amène ELLIOT à l'idée que dans les conditions normales, toute arrivée d'impulsion nerveuse

sympathique au niveau dudit mécanisme y déclencherait la libération d'un excitant chimique auquel serait dû, en dernière analyse, l'effet résultant de l'excitation du nerf. Cet excitant chimique de l'avis d'ELLIOT, pourrait bien ne pas être autre chose que l'adrénaline.

Cette hypothèse d'ELLIOT basée sur les analogies d'actions des effets sympathiques et celles d'adrénaline semble avoir reçu une justification expérimentale directe des travaux de O. LÆWI (1922).

Cet auteur au cours de ses recherches sur la transmission humorale des effets de l'excitation vagale, recherches sur lesquelles nous reviendrons dans un instant, observa que, dans certains cas, l'excitation du vague chez la grenouille, en même temps qu'elle produit une accélération des battements cardiaques confère au liquide intracardiaque un pouvoir accélérateur « adrénalinique » mis en évidence par irrigation d'un autre cœur (rappelons à ce sujet que le pneumogastrique chez la grenouille contient des fibres qui lui parviennent de la chaîne sympathique et que l'effet de ces fibres est quelquefois prédominant au point que la stimulation du nerf mixte peut être suivie d'accélération des battements cardiaques et non point d'inhibition.)

Par la suite divers auteurs confirmèrent ces constatations de O. LÆWI (BRINKMANN et VAN DAM 1922, REYLANT 1927, LANG 1928, FINKELMANN 1930, etc...).

De nouveaux progrès dans nos connaissances concernant la transmission chimique des effets périphériques des nerfs sympathiques proprement dits furent acquis par W. B. CANNON et ses collaborateurs. Les recherches de CANNON montrèrent amplement que lorsque l'on excite le bout inférieur de la chaîne sympathique chez un chat surrenalectonisé, quelque chose passe dans le sang, produisant à distance et sur d'autres organes les effets d'une stimulation sympathique (W.-B. CANNON et Z.-M. BACQ 1931).

Cette substance semble être libérée au niveau des terminaisons nerveuses pilomotrices. Pour éviter une précision prématurée quant à sa nature chimique, W.-B. CANNON a appelé « sympathine », cet intermédiaire des effets sympathiques. Il existe toutefois comme le fait remarquer H.-H. DALE une grande probabilité que cette substance produite dans l'organisme et reproduisant les effets sympathiques avec une précision remarquable soit l'adrénaline elle-même.

En effet, Z.-M. BACQ (1933) a montré que la sympathine qui apparaît dans l'humeur aqueuse de l'œil quand on excite le sympathique cervical présente des caractères pharmacodynamiques chimiques et spectrographiques qui l'apparentent très étroitement sinon entièrement à l'adrénaline elle-même ou une substance toute proche de celle-ci.

* * *

Le rôle de l'acétylcholine comme transmetteur chimique des effets parasympathiques semble avoir été plus difficile à établir en particulier son identification probable avec la « substance vagale » de O. LÆWI n'a pu être faite qu'assez récemment.

Rappelons tout d'abord que c'est O. LÆWI (1921-1926) qui réussit à mettre en évidence que l'action du nerf vague sur le cœur de grenouille est due à la libération, sous l'influence de l'excitation, d'une substance inhibitrice qui passe dans les conditions de ses expériences dans le liquide qui s'écoule du cœur et que ce liquide transféré dans un autre cœur y reproduit l'effet vagal. La diffusion de cette substance dans le liquide contenu dans le cœur est peu intense dans les conditions ordinaires mais elle y augmente considérablement lorsque le cœur est soumis à l'excitation nerveuse. De même dans les conditions normales cette

« substance vagale » est rapide désintégrée par un processus de saponification qui très vraisemblablement est de nature fermentaire et dû à l'action d'une esthérase, mais son activité peut être restaurée par acétylation des résidus. L'atropine n'empêche pas sa formation dans le cœur sous l'influence de l'excitation mais empêche son action sur la fibre cardiaque.

Ces faits établis par O. LÆWI et ses collaborateurs suscitérent de nombreux travaux qui, pour la plupart, confirmèrent et étendirent même ces constatations aux autres domaines d'innervations parasympathiques.

D'autres faits encore contribuèrent fortement à la généralisation de l'idée du rôle de l'acétylcholine comme intermédiaire de l'action nerveuse parasympathique : d'une part la constatation que l'ésérine protège ou empêche la destruction de la substance libérée par excitation parasympathique (LÆWI et NAVRATIL) ainsi que celle de l'acétylcholine par l'esthérase du sang (ENGELHART 1930, dans la laboratoire de LÆWI, MATHES dans le laboratoire de DALE 1930). D'autre part, ce fut la découverte de H. H. DALE et DUDLEY de la présence normale de l'acétylcholine dans l'organisme. Ces auteurs parvinrent en effet à isoler à partir d'extraits, de rate notamment, une substance qu'ils purent identifier chimiquement et physiologiquement avec l'acétylcholine. Enfin, l'utilisation de divers tests physiologiques a permis de déterminer l'activité de la substance intermédiaire libérée sous l'action nerveuse parasympathique par rapport à l'acétylcholine : par son action vasodilatatrice et dépressive chez le lapin ou le chat, par son action inhibitrice sur le cœur isolé de grenouille ou l'oreillette isolé de lapin, par son action stimulante des contractions des muscles volontaires de la grenouille et enfin par son action contractante sur le muscle dorsal de la sangsue ésérinisée (FELDBERG et MINZ).

« Et quand on trouve écrit H.-H. DALE, que dans toutes ces différentes réactions la même quantité d'acétylcholine égale toujours une quantité donnée de solution qui contient la substance intermédiaire des effets parasympathiques, nous pouvons être pratiquement certains que la substance en question est bien l'acétylcholine elle-même et non point un autre éther de la choline ».

C'est en se basant sur ces analogies d'actions ainsi que sur l'intensification par ésérine des effets des excitations nerveuse que H. H. DALE et son école arrivent à considérer que la transmission des effets nerveux se fait par intermédiaire d'un éther instable de la choline au niveau de l'estomac et de l'intestin lorsqu'on excite le pneumogastrique (DALE et FELDBERG 1933) au niveau de la glande sous maxillaire et de la langue lors de l'excitation de la corde du tympan (BABKIN, HALLEY et STAVRAKY 1932) (GIBBS et SZELOCZEY 1932, BAIN 1932, HENDERSON et RÆPKE et FELDBERG 1933, etc...). DALE va même plus loin encore et n'hésite pas à admettre que c'est bien l'acétylcholine qui constitue l'intermédiaire chimique, pour ce qui concerne les effets des excitations nerveuses provoquant la vaso-dilatation et les contractures concomitantes observées sur les muscles striés éternés, l'excitation antidromique des fibres nerveuses sensibles, la sudation des glandes sudoripates chez le chat par excitation des nerfs sympathiques correspondants (DALE et FELDBERG), etc...

D'autre part la démonstration du caractère acétylcholinique de la transmission des excitations des fibres pré-ganglionnaires sympathiques au niveau des ganglions sympathiques « effets nicotiniques de l'acétylcholine » amène DALE à proposer, afin d'éviter toute confusion de langage, la division des fibres dans le système nerveux végétatif en fibres *cholinergiques* et fibres *adrénergiques*, l'excitation des premières donnant naissance à un éther

instable de la choline vraisemblablement l'acétylcholine elle-même, l'excitation des secondes libérant une substance qui est l'adrénaline ou une substance étroitement apparentée.

* * *

Les faits et les conceptions que nous venons de rappeler soulignent tout l'intérêt que peut présenter l'étude de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'acétylcholine et de l'adrénaline en raison du rôle que ces substances peuvent jouer dans le fonctionnement des organes végétatifs. Si la transmission des effets nerveux se fait réellement par l'intermédiaire de ces substances, l'efficacité de la réponse des organes dépendra étroitement de leur sensibilité vis-à-vis de ces intermédiaires.

Or, nous allons voir que la vagotonine paraît exercer une action fort importante sur l'efficacité de ces deux types de substances.

A. — Vagotonine et efficacité de l'acétylcholine.

L'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'acétylcholine a été étudiée pour l'effet vaso-dilatateur et l'effet cardio-modérateur de cette substance.

1^o Action de la vagotonine sur l'efficacité vasodilatatrice de l'acétylcholine.

D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1)
ont étudié comparativement l'intensité et la durée des

(1) D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et efficacité de l'acétylcholine*. (C. R. Soc. Biol., 9 décembre 1933, t. CXIV, n° 38, p. 4166.)

effets de l'acétylcholine sur la pression artérielle, d'une part avant injection de vagotonine, d'autre part, après administration de cette hormone.

L'acétylcholine qu'ils ont employé était une préparation stabilisée (acécoline de LEMATTE et BOINOT) qu'ils ont administré, en solution toujours très fraîchement préparée, à des chiens par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

a) *Injections intraveineuses d'acétylcholine.*

1° L'administration de vagotonine est suivie d'une diminution considérable du seuil d'efficacité de l'acétylcholine en injection intraveineuse sur la pression artérielle. La quantité minima d'acétylcholine nécessaire pour déclencher un effet hypotenseur appréciable, qui, dans ces expériences, variait suivant les animaux du dix-millième au millionième de milligramme par kilo de poids d'animal avant administration de vagotonine, tomba, après injection de cette hormone à des taux considérablement plus bas (de l'ordre du milliardième de mgr. par kilo) ainsi que l'on peut s'en rendre compte par le tableau suivant :

CHIENS	QUANTITÉ MINIMA D'ACÉCOLINE (mgr./kg.)	
	avant vagotonine	après vagotonine
9 kg.	0,000,002	0,0000001
7 kg.	0,0001	0,000002
16 kg.	0,000002	0,000000002
11 kg.	0,000001	0,000000001

2° L'augmentation de l'efficacité de l'acétylcholine sur la pression artérielle, à la suite de l'administration de vagotonine, se manifeste d'une manière particulièrement nette pour les doses d'acétylcholine qui, avant injection de l'hormone vagotonisante, s'étaient révélées juste suffisantes pour déterminer une chute légère et passagère de la

pression. Après vagotonine, la même dose d'acétylcholine provoque une hypotension à la fois plus intense et plus durable.

3° Cette augmentation de l'efficacité de l'acétylcholine n'apparaît pas immédiatement après administration de la vagotonine, mais généralement ne se manifeste qu'au bout de 45 minutes à 1 heure.

6 novembre 1933. — N° 1461.

Chien ♂ de 8.500 kg.

10 h. 15. Anesthésie au chloralose (12 mgr. kg.) : sommeil difficile.

10 h. 30. L'animal ne dort pas bien : on lui injecte 0.30 gr de chloralose.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Pneumographe de Paul Bert.

10 h. 45. Le chien dort bien, la respiration est régulière et calme.

R. O. C. : à peine marqué.

11 h. 20. Injection intraveineuse de 1 000 mgr. kg. d'acé-choline : vaso-dilatation nette.

11 h. 30. Injection intraveineuse de 2 mgr. kg. de vagotonine V. S. 69 à 2.

11 h. 40. R. O. C. : légèrement plus marqué qu'à 10 h. 45.

11 h. 50. Injection intraveineuse de 1 000 mgr. kg. d'acé-choline : effet vaso-dilatateur plus rapide et plus intense que précédemment.

12 h. 5. Injection intraveineuse de 1 000 mgr. kg. d'acé-choline : même effet.

27 novembre 1933. — N° 1483.

Chien ♀ de 7 kg.

15 h. 10. Anesthésie au chloralose (12 cgr. par kilo) sommeil calme.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 55. R. O. C. : nul.

16 h. 30. R. O. C. : très net.

16 h. 45. Injection intraveineuse de 1/5.000.000 mgr./kg. d'acécholine : aucun effet sur la pression artérielle.

16 h. 50. Injection intraveineuse de 1/500.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vaso-dilatateur à peine marqué.

16 h. 53. Injection intraveineuse de 1/100.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vaso-dilatateur à peine marqué.

16 h. 55. Injection intraveineuse de 1./1000 mgr./kg. d'acécholine : effet vasodilatateur très net.

17 h. Injection intraveineuse de 1/10.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vasodilatateur existant mais peu net.

17 h. 25. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine S. 74.

17 h. 35. R. O. C. très marqué (arrêt de 10").

18 h. Injection intraveineuse de 1/10.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vasodilatateur beaucoup plus marqué qu'avant vagotonine pour la même dose d'acécholine.

18 h. Injection intraveineuse de 1/100.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vasodilatateur beaucoup plus marqué qu'avant vagotonine pour la même dose d'acécholine.

Injection intraveineuse de 1/500.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vasodilatateur seuil (alors que pour la même dose à 16 h. 45 il n'existait aucun effet).

Injection intraveineuse de 1/5.000 mgr./kg. d'acécholine vasodilatation intense et rapide.

2. décembre 1933. — N° 1494.

Chien ♀ de 11 kg.

14 h. 40. Anesthésie au chloralose (12 cgr./kg.) : sommeil facile et calme.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 30. R. O. C. : nul.

15 h. 35. Injection intraveineuse de 1/10.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vaso-dilatateur existant mais peu marqué.

Injection intraveineuse de 1/1.000.000 mgr./kg. d'acécholine : pas d'effet vaso-dilatateur appréciable.

Injection intraveineuse de 1/2.000.000 mgr./kg. d'acécholine : pas d'effet vaso-dilatateur appréciable.

16 h. 25. Injection intraveineuse de 11 unités (1 unité/kg.) d'insuline Byla N 75 en poudre.

17 h. 50. Injection intraveineuse de :
1/1.000.000 mgr./kg. d'acécholine,
1/2.000.000 mgr./kg. d'acécholine,
1/1.000.000 mgr./kg. d'acécholine,
pas de modifications des effets.

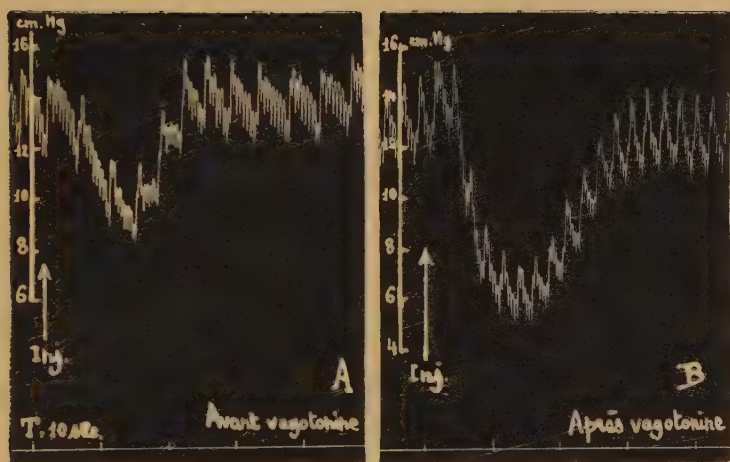
18 h. Injection intraveineuse de 5 mgr/kg. de vagotonine V. S. 69 ♂ 52.

18 h. 45. R. O. C. : nettement augmenté.

19 h. 5. Injection intraveineuse de 1/1.000.000 mgr./kg d'acécholine : effet vaso-dilatateur bien marqué (n'existait pas pour ces doses avant l'injection de vagotonine).

Injection intraveineuse de 1/1.000.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vaso-dilatateur net (n'existait pas non plus à cette dose).

Injection intraveineuse de 1/10.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vaso-dilatateur très augmenté.



TRACÉ CLXX *in C. R. Soc. Biol.*
2 décembre 1933. — N° 1494.
Chien ♀ de 11 kg.

- A. 15 h. 35. Injection intraveineuse de 1/10000 mgr./kg. d'acéchole.
B. 19 h. 30. Même injection d'acéchole, 1 h. 5' après administration de
vagotonine : augmentation considérable de l'effet vaso-dila-
tateur.

b) *Injections sous-cutanées d'acétylcholine.*

Après administration de vagotonine, une même dose d'acétylcholine détermine une chute de pression considérablement plus marquée qu'auparavant, tant dans son intensité que dans sa durée.

30 novembre 1933. — N° 1488.

Chien ♂ de 16.400 kg.

10 h. 15. Anesthésie au chloralose (12 cgr./kg.).

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

11 h. 5. R. O. C. peu marqué.

11 h. 50. Pression : 19 cm. Hg.

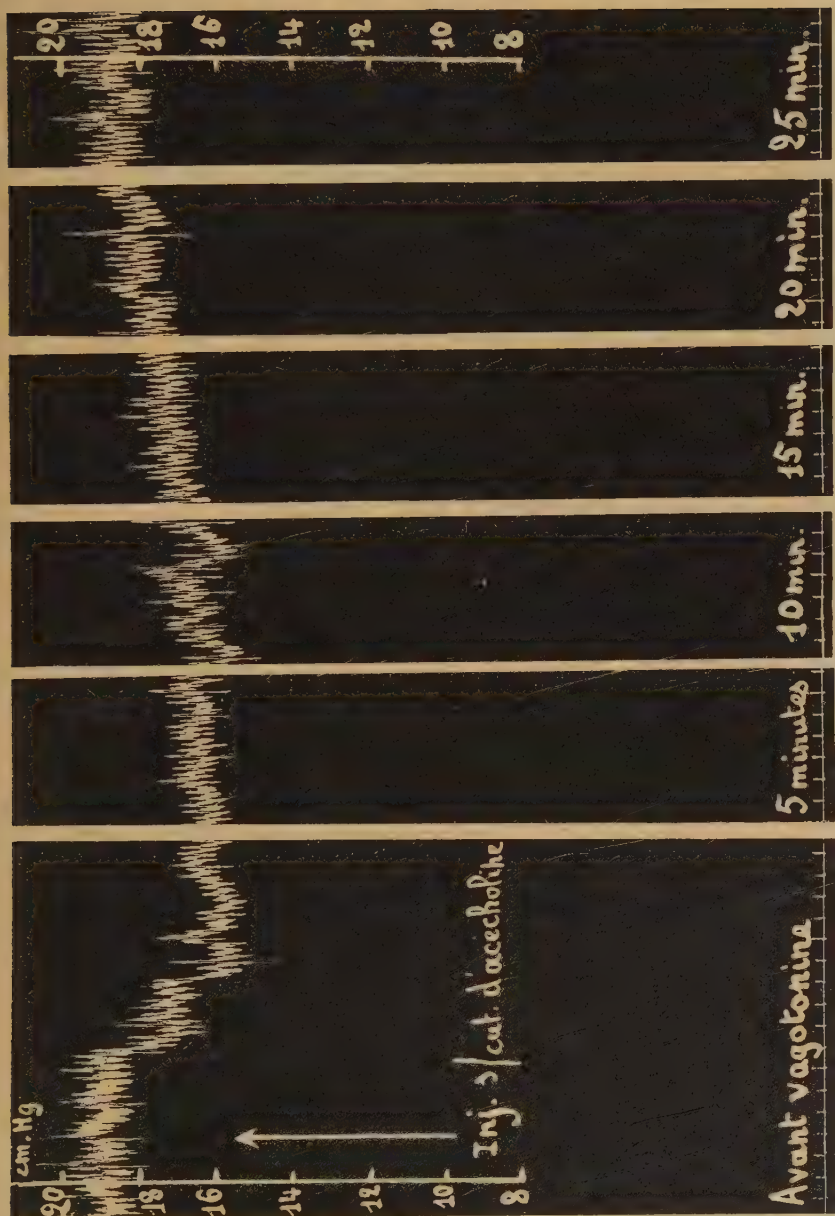
Injection sous-cutanée de 1 mgr./kg. d'acéchole. La pression actuelle tombe à 15 cm. Hg et revient progressivement à son niveau antérieur qu'elle atteint 25".

14 h. 35. Chloralose 1 gr.

14 h. 45. R. O. C. : nul.

14 h. 50. Injection intraveineuse de 2,5 mgr./kg. de vagotonine. V. S. 56 et 2. Pression 14 cm. Hg.

12 h. 10. Injection sous-cutanée de 1 mgr./kg. d'acéchole. La vasodilatation est plus intense qu'avant l'injection de vagotonine; au bout de 25' la pression artérielle n'est pas encore revenue au niveau qu'elle atteignait au moment de l'injection d'acéchole (retour après 40' seulement).



TRACÉ CLXXI

30 novembre 1933. — N° 1488.

Chien ♂ de 16,300 kg.

11 h. 50. Injection sous-cutanée de 1 mgr./kg. d'acéchochine : la pression tombe de 19 à 16 cm. Hg., et revient progressivement à son niveau initial qu'elle atteint 25' après.



in C. R. Soc. Biol.

TRACÉ CLXXII

Même animal.

45 h. 40. Même injection d'acéchole, 20' après vagotonine : hypertension plus intense et plus prolongée : après 25' la pression n'est pas revenue à son niveau antérieur qu'elle n'atteint que 40' après.

II. — Action de la vagotonine sur l'efficacité cardio-modératrice de l'acétylcholine.

En ce qui concerne l'efficacité cardio-modératrice de l'acétylcholine, nous sommes arrivés, avec L. MERKLEN et R. GRANDPIERRE (1) à des résultats du même ordre.

1° Alors que normalement, chez le chien chloralosé, les doses intraveineuses d'acétylcholine nécessaires pour provoquer un ralentissement cardiaque net ne sont que très exceptionnellement inférieures à 0 mgr. 1 par kilo et atteignent le plus souvent $\frac{1}{5}$ de mgr. par kilo, la quantité minima d'acétylcholine suffisante pour déclencher un effet cardio-modérateur appréciable, atteint, chez des animaux ayant préalablement reçu de la vagotonine, un taux considérablement inférieur : $\frac{1}{50^e}$ à $\frac{1}{100^e}$ de mgr. par kilo, ou même moins. L'administration de vagotonine paraît donc suivie d'un abaissement considérable du seuil cardio-modérateur de l'acétylcholine.

2° Chez le même animal, l'étude comparative des effets cardio-modérateurs d'une dose identique d'acétylcholine avant et après administration de vagotonine confirme ces observations :

a) La vagotonine abaisse notablement le seuil cardio-modérateur de l'acétylcholine;

b) Chez le même animal, une dose supra-liminale identique d'acétylcholine provoque, après administration de vagotonine, une cardio-modération beaucoup plus marquée qu'auparavant.

3° Cette action de la vagotonine sur l'efficacité cardio-modératrice de l'acétylcholine présente, comme celle sur

(1) L. MERKLEN, C. FRANCK et R. GRANDPIERRE : *Vagotonine et efficacité cardio-modératrice de l'acétylcholine*. (C. R. Soc. Biol., 25 mars 1935, t. CXVIII, n° 15, p. 1562.)

l'efficacité hypotensive du même agent pharmacodynamique, un caractère progressif et tardif, qui donne à penser qu'il s'agit là encore d'un mécanisme indirect dû vraisemblablement à une modification du milieu humoral.

8 juillet 1935. — N° 1796.

Chien ♂ de 8,300 kg.

- 11 h. Anesthésie au chloralose (90 cc. de solution à 0,8 %).
Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 11 h. 45. R. O. C. : 23/9.
- 12 h. 5. Injection intraveineuse de 1/100 de mgr./kg. d'acécoline : effet vaso-dilatateur net; pas d'effet cardio-modérateur.
- 12 h. 15. Injection intraveineuse de 1/50 mgr./kg d'acécoline : pas d'effet cardio-modérateur.
- 12 h. 20. Injection intraveineuse de 1/20 mgr./kg. d'acécoline : effet cardio-modérateur peu marqué.
- 12 h. 25. Injection intraveineuse de 1/10 mgr/kg d'acécoline : effet cardio-modérateur très net.
- 12 h. 30. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg de vagotonine V. F. 1.
- 13 h. 30. Injection intraveineuse de 1/100 mgr/kg. d'acécoline : effet cardio-modérateur très net, qui n'existait pas, à cette dose, avant administration de vagotonine.
- 13 h. 40. Injection intraveineuse de 1/50 mgr./kg d'acécoline : effet cardio-modérateur intense.
- 14 h. 15. Injection intraveineuse de 1/100 mgr./kg. d'acécoline : effet cardio-modérateur très net.
- 14 h. 25. R. O. C. : rythme avant : 24; arrêt cardiaque de 10".

6 novembre 1933. — N° 1462.

Chien ♂ de 9 kg.

15 h. 30. Anesthésie au chloralose (12 cgr./kg.) : sommeil rapide et calme.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Pression : 16 cm. de Hg.

16 h. R. O. C. : peu marqué.

Injection intraveineuse de 1/5.000.000 mgr./kg. d'acécholine : pas d'effet vaso-dilatateur.

Injection intraveineuse de 1/500.000 mgr./kg d'acécholine : effet vaso-dilatateur peu marqué.

Injection intraveineuse de 1/5.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vaso-dilatateur net.

17 h. 10. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine V. S. 69 § 2.

17 h. 45. Chloralose : 10 cgr./kg.

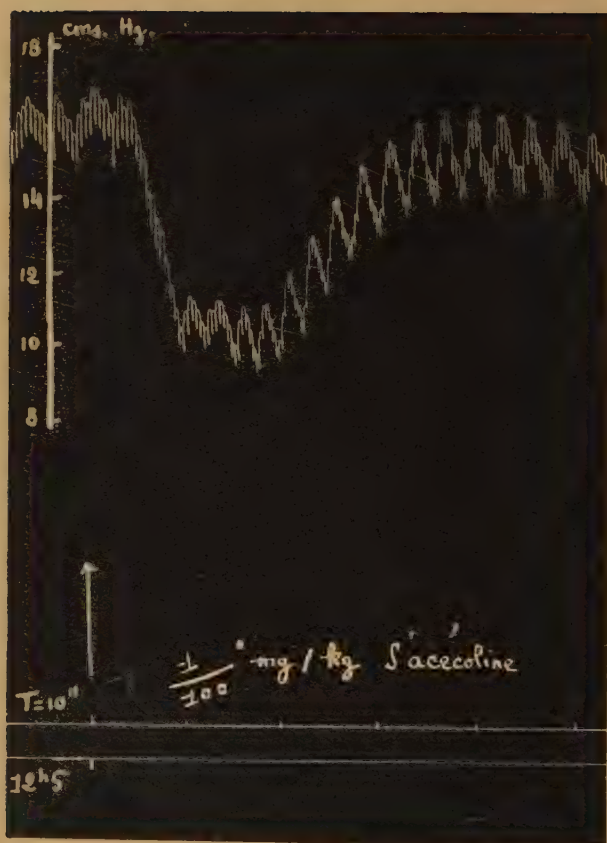
18 h. 15. Pression : 13 cm. de Hg.

Injection intraveineuse de 1/5.000.000 mgr./kg d'acécholine : effet vaso-dilatateur (qui n'existait pas avant l'injection de vagotonine).

18 h. 18. Injection intraveineuse de 1/500.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vaso-dilatateur beaucoup plus marqué qu'à 16 h. pour la même dose.

18 h. 30. Injection intraveineuse de 1/5.000 mgr./kg. d'acécholine : effet vaso-dilatateur très marqué.

Injection intraveineuse de 1/100 mgr./kg. d'acécholine : effet cardio-modérateur net.

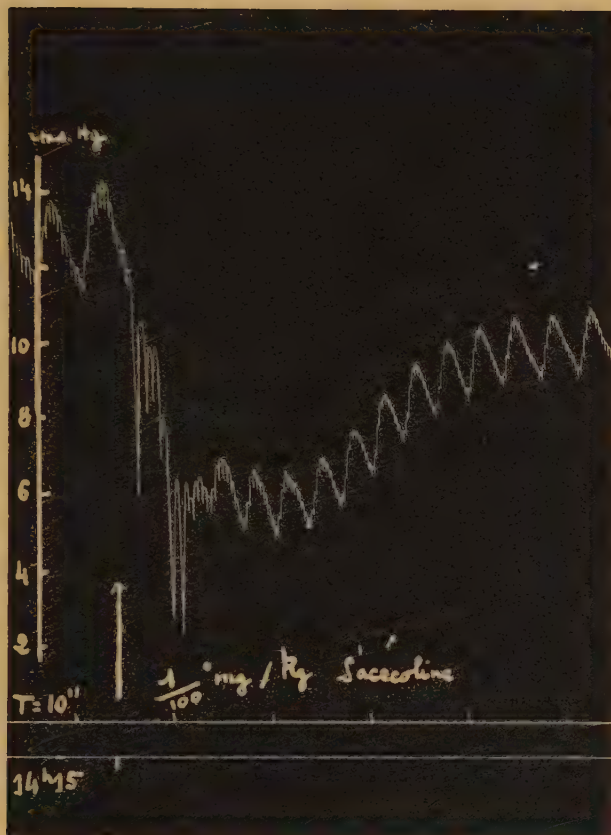


TRACÉ CLXXIII

8 juillet 1935. — N° 1796.

Chien ♂ de 8,300 kg.

12 h. 5. Injection intraveineuse de $\frac{1}{100}^{\circ}$ de mgr./kg. d'acécoline : effet vaso-dilatateur net : pas d'effet cardio-modérateur.



TRACÉ CLXXIII bis.

Même animal.

14 h. 15. Injection intraveineuse de $\frac{1}{100}$ ° de mg. par kg. d'acéchine; 1 h. 45 après administration de vagotonine : effet cardio-moderateur très net.

17 janvier 1935. — N° 1717.

Chien ♂ de 8 kg.

14 h. 5. Anesthésie au chloralose.

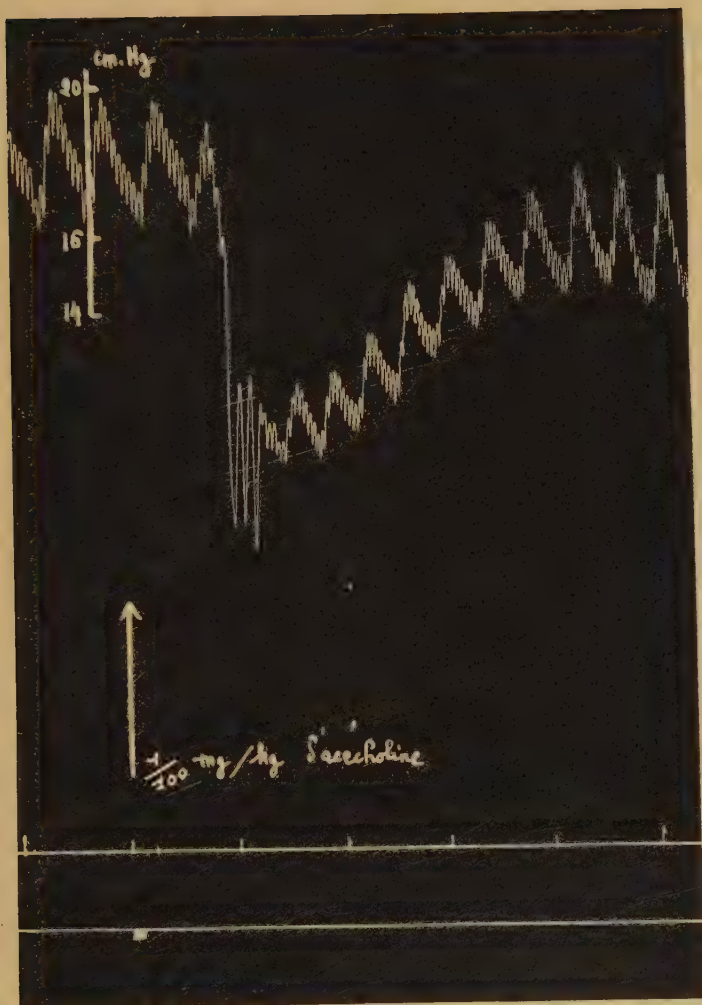
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 35. R. O. C. : 26/10.

16 h. 3. Injection intraveineuse de 10 mgr. de vagotonine S. 87.

16 h. 40. R. O. C. : rythme avant : 20; arrêt cardiaque de 9".

17 h. 10. Injection intraveineuse de 1/100 mgr./kg. d'acé-choline : effet cardio-modérateur très net.



TRACÉ CLXXIV

17 janvier 1935. — N° 1717.

Chien ♂ de 8 kg.

17 h. 10. Injection intraveineuse de 1/100 mgr./kg. d'acéchole,
1 h. 10' après, administration de vagotonine : effet cardio-
modérateur très net.

19 janvier 1935. — N° 1718.

Chien ♂ de 13 kg.

14 h. 45. Anesthésie au chloralose (130 cc. de solution à 0,8%).

Inscription des mouvements intestinaux :

côlon,

iléon (partie moyenne).

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Pneumographe de Paul Bert.

15 h. 20. Section bilatérale de nerfs pneumogastriques.

16 h. 30. Chloralose : 60 cc. de solution à 8 %.

17 h. Injection intraveineuse de :

1/100 mgr./kg. d'acéchole,

1/50 mgr./kg d'acéchole,

1/25 mgr./kg. d'acéchole,

1/10 mgr./kg d'acéchole

(les effets vaso-dilatateurs augmentent progressivement avec la dose.

18 h. 5. Injection intraveineuse de 1 mgr/kg. d'acéchole : effet cardio-moderateur très accentué.

18 h. 20. Injection intraveineuse de 1/5 mgr./kg. d'acéchole : effet cardio-moderateur net.

Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. d'acéchole : effet cardio-moderateur intense.

18 h. 30. Chloralose : 80 cc. de solution à 8 %.

18 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vago-tonine V. S. 95 à 2.

19 h. 12. Injection intraveineuse de 1/5 mgr./kg d'acéchole : l'effet cardio-moderateur est nettement augmenté par rapport à l'effet provoqué antérieurement.

19. h.45. Injection intraveineuse de 1/100 mgr./kg. d'acécho-
line : augmentation de l'effet vaso-dilateur.

Injection intraveineuse de 1/50 mgr./kg. d'acécho-
line, effet vaso-dilatateur en nette augmentation.

Injection intraveineuse de 1/25 mgr./kg. d'acécho-
line, effet vaso-dilatateur en nette augmentation.

Injection intraveineuse de 1/10 mgr./kg. d'acécho-
line : effet cardio-modérateur net, alors qu'il
n'existait pas avant l'injection de vagotonine.

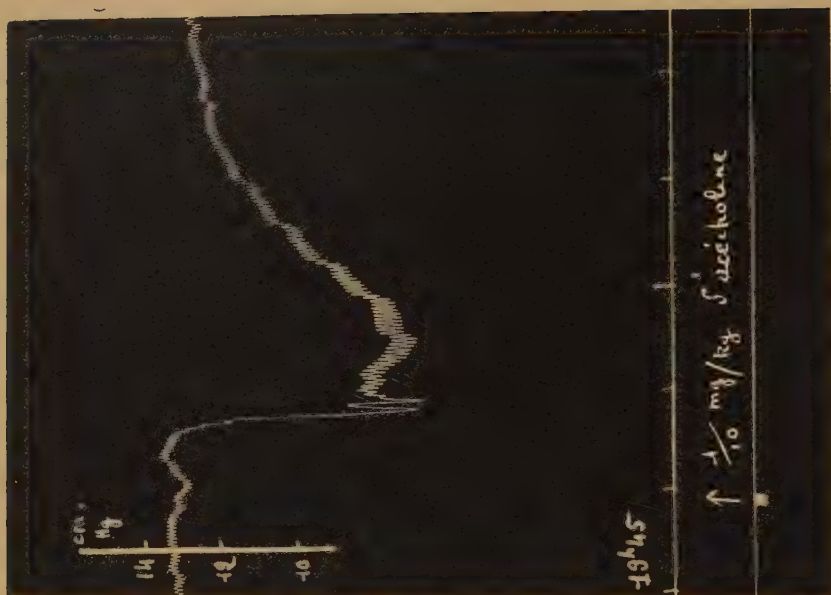


TRACÉ CLXXV

19 janvier 1935. — N° 1718.

Chien ♂ de 13 kg.

17 h. Injection intraveineuse de 1/10 mgr./kg. d'acé-



TRACÉ CLXXVI

Même animal.

19 h. 45. Même injection d'acéchole : 1 h. 5' après administration de vagotonine : effet cardio-modéra-

B. — Vagotonine et efficacité de l'adrénaline.

L'étude de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline a été effectuée :

- sur l'effet hypertenseur de l'adrénaline;
- sur son effet hyperglycémiant;
- sur l'action de l'adrénaline sur l'excitabilité et les lois de sommation du nerf splanchnique, au moyen des méthodes électro-physiologiques;
- enfin, sur les excitations adrénalinogènes.

I. — Action de la vagotonine sur l'effet hypertenseur de l'injection intraveineuse d'adrénaline.

Avec D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) nous avons constaté que l'administration de vagotonine était régulièrement suivie, plus ou moins rapidement et d'une manière plus ou moins nette suivant les doses employées, d'une diminution de l'efficacité de l'adrénaline.

Cette diminution d'efficacité est tardive et progressive. Elle ne coïncide pas avec l'augmentation de l'excitabilité vagale, et par conséquent, ne saurait être entièrement expliquée par l'augmentation des effets frénateurs des réflexes du type CYON-HÉRING et en particulier de l'Aktionspuls.

Elle porte, non seulement sur l'intensité des phénomènes, mais surtout sur leur durée : la réaction à l'adrénaline est amortie et raccourcie. Bien entendu, pour obtenir des effets nets, il faut employer des doses physiologiques d'adrénaline (de $1/400^e$ à $1/200^e$ de mgr. par kilo).

(1) D. SANTENOISE, C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Vagotonine et efficacité de l'adrénaline*, (C. R. Soc. Biol., 29 avril 1933, t. CXII, n° 16, p. 1628.)

3 mars 1933. — N° 1343.

Chien ♀ de 11,200 kg.

14 h. 35. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 15. R. O. C. : peu marqué.

16 h. 30. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline : effet hypertenseur intense et durable.

16 h. 50. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 95 2.

17 h. 5. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline : effet hypertenseur moins intense et moins durable.

14 mars 1933. — N° 1344.

Chien ♂ de 6,200 kg.

14 h. 25. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 15. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline : effet hypertenseur très marqué et prolongé.

15 h. 30. Chloralose : 0,30 gr.

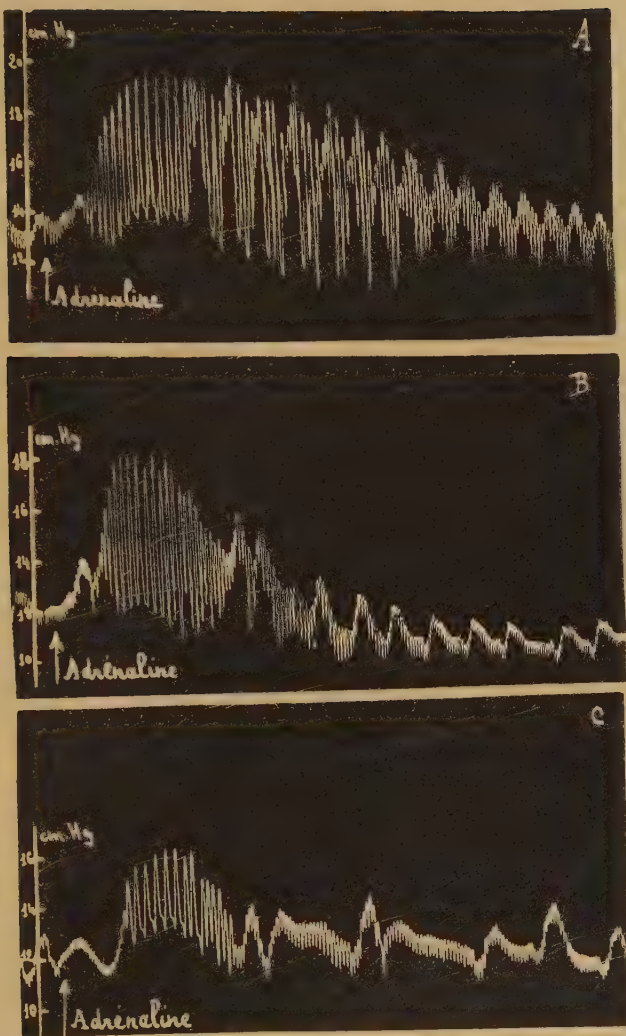
15 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 56 2.

16 h. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg d'adrénaline : effet hypertenseur en diminution mais encore marqué.

16 h. 30. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline : effet hypertenseur déjà diminué.

17 h. 25. Chloralose : 0,50 gr.

19 h. 20. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline : effet hypertenseur très diminué et très rapidement arrêté.



TRACÉ CLXXVII

14 mars 1933. — N° 1344.

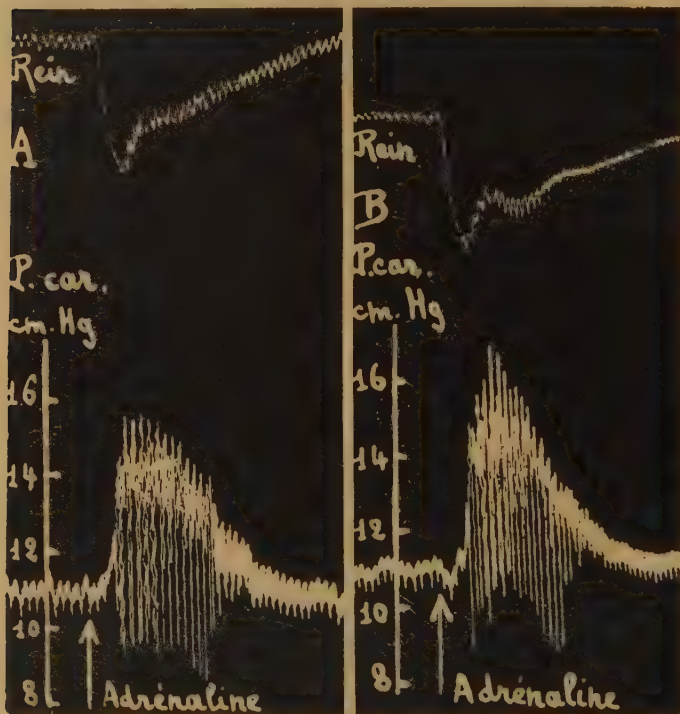
Chien ♂ de 6,200 kg.

- A. 15 h. 15. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline : effet hypertenseur très marqué et prolongé.
- B. 16 h. Même injection d'adrénaline, 20' après administration de vagotonine : effet hypertenseur déjà diminué.
- C. 19 h. 20. Même injection d'adrénaline, 2 h. 30' après administration de vagotonine : effet hypertenseur très diminué et très rapidement arrêté.

VAGOTONINE

*
* *

Par contre, nous avons pu voir, qu'après administration d'insuline, l'effet hypertenseur de l'adrénaline paraît plutôt accru.



TRACÉ CLXXXVIII

9 mars 1933. — N° 1346.

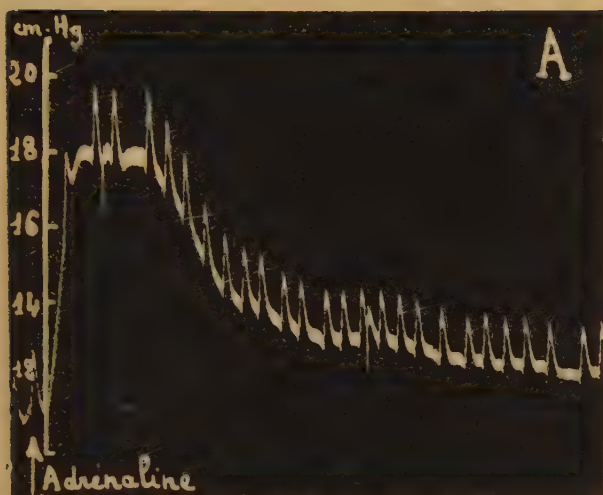
Chien ♀ de 11 kg.

Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline : effet hypertenseur marqué.

Même animal

Même injection d'adrénaline, après administration d'insuline : augmentation légère de l'effet hypertenseur.

Après administration d'Angioxyl ou de Kallieréine on n'obtient pas de diminution d'efficacité de l'adrénaline. L'effet hypertenseur paraît plutôt parfois assez nettement augmenté.



TRACÉ CLXXIX

13 février 1933. — N° 1332.

Chien de ♂ 9 kg. (Nerfs pneumogastriques sectionnés).

Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline, avant angioxyl.

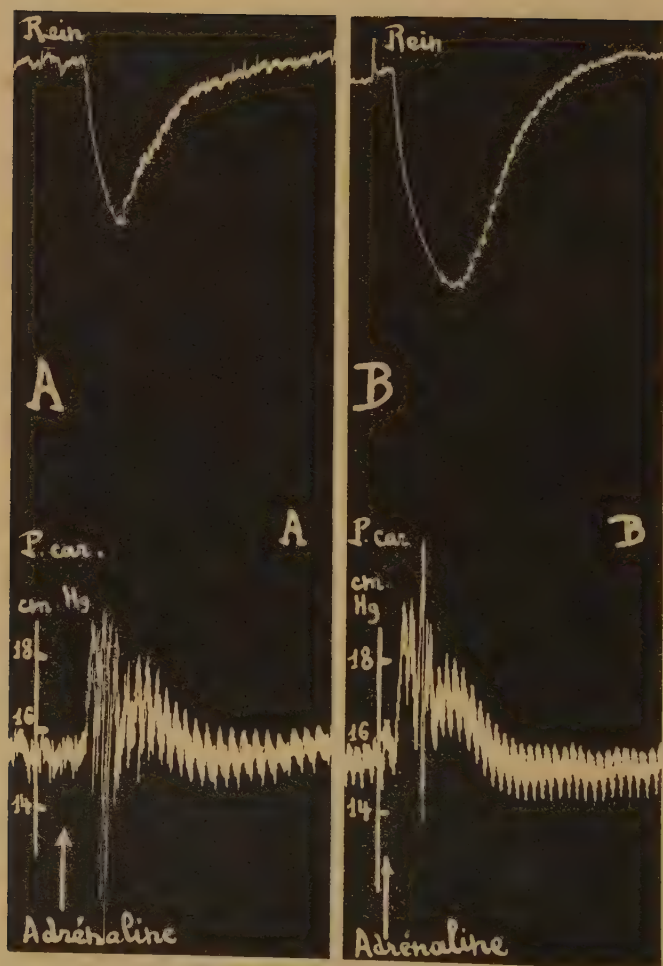


TRACÉ CLXXX

in C. R. Soc. Biol.

Même animal.

Même injection d'adrénaline après administration d'angioxyl :
pas de diminution des effets hypertenseurs de l'adrénaline.



TRACÉ CLXXXI

Chien chloralosé.

- A. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline, avant padutine.
 B. Même injection d'adrénaline, après administration de padutine : légère augmentation des effets hypertenseurs.

II. — Action de la vagotonine sur l'hyperglycémie adrénalinique.

D. SANTENOISE, G. FUCHS, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) ont étudié l'action de la vagotonine sur l'hyperglycémie adrénalinique.

Ils ont expérimenté sur le chien, anesthésié au chloralose, et sur le lapin.

Ces auteurs rapportent ainsi le résultat de leurs travaux :

1° Chez le chien l'administration préalable effectuée 30 minutes à 1 heure au moins avant l'adrénaline, de vagotonine, (1/4 mgr. à 2 mgr./kg. de vagotonine active au 1/20 mgr./kg.) diminue considérablement en intensité et en durée la poussée hyperglycémique consécutive à l'administration d'adrénaline (1/400 mgr./kg.). C'est ainsi que la poussée hyperglycémique qui pour cette dose est d'environ 30 à 40 cgr. est réduite à 3 à 6 cgr. par l'administration préalable de vagotonine. Bien entendu nous avons vérifié chez des témoins normaux que des injections successives d'adrénaline faites à des intervalles très rapprochés donnent chaque fois une nouvelle élévation de la glycémie. La disparition de l'hyperglycémie adrénalinique après vagotonine ne peut donc être attribuée à la répétition des injections d'adrénaline.

2° Chez le lapin, nous avons enregistré des résultats du même ordre, compte tenu, bien entendu, de la plus grande irrégularité bien connue des variations glycémiques chez cet animal. L'administration d'insuline pouvant annuler l'hyperglycémie adrénalinique, il y avait lieu de se demander

(1) D. SANTENOISE, G. FUCHS, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Action de la vagotonine sur l'hyperglycémie adrénalinique*. (C. R. Soc. Biol., 14 novembre 1933, t. CXIV, n° 36, p. 1021.)

si la suppression de l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline après vagotonine n'était pas due à une cause du même ordre. On pouvait se demander si l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline n'était pas neutralisé comme pour l'insuline par l'effet hyperglycémiant de l'hormone.

Il n'en est rien, car l'effet hyperglycémiant de la vagotonine est toujours faible et l'hyperglycémie n'atteint jamais, quelles que soient les doses employées, les basses valeurs que l'on obtient avec l'insuline (à condition, bien entendu, d'employer une vagotonine parfaitement désinsulinée). Dans nos expériences, nos taux de glycémie ne sont jamais descendus au-dessous de 0,70 ‰ après vagotonine. Or des doses d'insuline (environ 1/4 d'unité par kilo) ayant donné exactement le même ordre d'hypoglycémie, se sont montrées incapables de supprimer l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline quel que soit le moment où était injectée l'adrénaline. Il est bien établi d'ailleurs que l'hyperglycémie adrénalinique ne peut être annulée que par l'emploi des doses élevées d'insuline. Nous n'avons obtenu avec l'insuline d'effets comparables qu'avec des doses dépassant 2 et 3 unités par kilo, c'est-à-dire provoquant chez l'animal une hypoglycémie infiniment plus marquée que l'hypoglycémie de la vagotonine. Aussi estimons-nous que la diminution de l'efficacité de l'adrénaline sur la glycémie n'est pas due à la neutralisation de l'effet hyperglycémiant adrénalinique par l'hypoglycémie de la vagotonine.

Notons d'ailleurs que les résultats les plus nets d'apparition d'un état réfractaire à l'adrénaline ont été observés chez des animaux dont la vagotonine seule avait à peine influencé la glycémie. De plus, on ne peut invoquer comme cause de l'inefficacité de l'adrénaline une diminution de la réserve glycogénique du foie puisque l'administration de vagotonine se montre, au contraire, suivie d'un enrichissement du foie en glycogène.

DATE	N°	SEXE et poids de l'animal	SUBSTANCES	DOSÉS	GLYCÉMIES				GLYCÉMIES			
					avant	2'30" après	5' après	15' après	avant	2'30" après	5' après	15' après
24/11/33 .	1340	♀ 14	V. S. 56 δ 2	1 cgr./kg.	0,99	1,30	1,22	1,27	0,79	—	0,77	0,79
27/11/33 .	1342	♂ 8	V. S. 56 δ 2	5 mg./kg.	0,84	1,10	1,10	0,93	0,72	0,84	0,84	0,84
									—	0,92	0,99	0,92
									0,89	0,92	0,85	0,89
3/3/33 .	1343	♀ 11, 200	V. S. 56 δ 2	5 mg./kg.	0,81	0,99	1,11	0,93	0,59	0,72	0,70	0,62
									0,72	0,78	0,75	0,72
4/3/33 .	1344	♂ 6, 200	V. S. 56 δ 2	5 mg./kg.	1,19	1,34	1,32	1,27	0,81	0,91	0,92	0,83
									0,86	1,04	1,04	0,99
									1,02	1,25	1,19	1,12
									1,02	1,17	1,19	1,09
									0,96	1,11	1,07	1,02
10/4/33 .	1364	♀ 3, 500	V. S. 56 δ 2	1 mg./kg.	10,2	1,45	1,35	1,22	1,12	1,20	1,20	1,09
									1,09	1,30	1,25	1,17
									1,15	1,25	1,33	1,10

(1) Section préalable des X.
(2) Section préalable des X.

Le tableau précédent permet de se rendre compte de la netteté de ces résultats.

III. — Action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline sur l'excitabilité du nerf splanchnique.

Avec V. BONNET et A. RICHARD (1) nous avons cherché à voir si la vagotonine était capable de rendre inefficace l'action de l'adrénaline sur l'excitabilité des nerfs sympathiques. Nous nous sommes adressé pour cela au nerf grand splanchnique dont les modifications d'excitabilité sous l'influence de l'adrénaline ont été étudiées par BARRY et A. et B. CHAUCHARD (2) avec précision, grâce aux méthodes électro-physiologiques de LAPICQUE.

Dans les mêmes conditions que ces auteurs, nous avons recherché, dans chacune de nos expériences, l'effet d'une ou plusieurs injections d'adrénaline sur la chronaxie et sur le temps de sommation du nerf splanchnique (effet hypertenseur obtenu par excitation du bout périphérique) avant et après injection de vagotonine.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

1° Après injection d'adrénaline, il se produit une forte diminution du temps de sommation (ce qui confirme les résultats obtenus par BARRY et A. B. CHAUCHARD); cependant nous n'avons pas noté, avec la même régularité que ces auteurs, de diminution de chronaxie;

2° L'injection de vagotonine détermine une augmentation du temps de sommation, sans variation systématique de la chronaxie du nerf;

(1) V. BONNET, C. FRANCK et A. RICHARD : *Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline sur l'excitabilité des appareils sympathiques périphériques*. (C. R. Soc. Biol., 14 novembre 1933, t. CXIV, n° 36, p. 1009.)

(2) D. T. BARRY et A. B. CHAUCHARD : C. R. Soc. Biol., 1933, t. CXII, p. 1282;

3° De nouvelles injections d'adrénaline, faites après administration de vagotonine, n'amènent, ou bien aucune variation du temps de sommation, ou bien qu'une diminution légère, qui va d'ailleurs en s'atténuant pour n'atteindre son minimum d'intensité qu'assez longtemps après l'injection de vagotonine.

L'adrénaline devient donc incapable de diminuer, comme normalement, la durée du temps de sommation de l'appareil vaso-constricteur.

Les exemples suivants sont particulièrement démonstratifs à cet égard :

3 juillet 1935. — N° 1394.

Chien ♂ de 20 kg.

14 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf splanchnique gauche par la voie postérieure.

Chronaxie et lois de sommation de l'effet hypertenseur déclenché par l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique.

Montage de L. LAPICQUE :

Rh. 10^4 ohms : nerf shunté.

17 h. 20. Rhéobase : 25 volts; c. chronaxique : 0, 1 mf.;

Rh. : 25 volts.

Loi des nombres : $c \omega$: 0,1 mf.; ε : 1/8

Nombres : 48 32 24 16 8 6 5 48

Volts : 50 50 60 70 90 >180 / 50

18 h. Injection intraveineuse de 1/25 mgr. d'adrénaline.

18 h. 5. Rhéobase : 25 volts; c. chronaxique : 0,04 mf.;

rh. : 25 volts.

Loi des nombres : $c \omega$: 0,04 mf.; ε : 1/8

Nombres : 48 32 24 16 8 6 5 48

Volts : 50 50 50 60 70 120 180 50

18 h. 30. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 57 s 2.

19 h. Rh. : 25 volts; c. chronaxique : 0,3 mf.; rh. : 25 volts.

Loi des nombres :

Nombres : 48 32 24 16 8 6 5 48

Volts : 50 55 80 100 180 / / 50

19 h. 25. Injection intraveineuse de 1/25 mgr. d'adrénaline.

19 h. 30. Rh. : 25 volts; c. chronaxique : 0,2 mf.; rh. :
25 volts.

Loi des nombres :

Nombres : 48 32 24 16 8 6 5 48

Volts : 50 50 60 110 180 / / 50

19 h. 40. Injection intraveineuse de 1/25 mgr. d'adrénaline.

Rh. : 50 volts; c. chronaxique : 0,2 mf; rh. :
25 volts.

Loi des nombres :

Nombres : 48 32 24 16 8 6 5 48

Volts : 50 60 100 180 / / / 50

24 août 1933. — N° 1419.

Chien ♂ de 13 kg.

9 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression artérienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf splanchnique gauche par la voie postérieure.

Chronaxie et lois de sommation (bout périphérique du nerf splanchnique lié, appareillage de L. LAPICQUE, excitation monopolaire, nerf shunté).

11 h. 45. Chronaxie : R. : 10 volts; $c\omega$: 0,4 mf.

Chron. : 1^{er}, 5.

Loi des intervalles : c. : 0,4 mf.

Intervalles : 1/8 1/6 1/4 1/8

Volts : 25 25 30 25

Loi des nombres : s : 1/6; c. : 0,4 mf.

Nombres : 60 48 42 36 24 12 60

Volts : 25 25 25 25 25 45 25

temps de sommation : 4 secondes.

15 h. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline.

Chronaxie : R. : 25 volts; $c\omega$: 0,6 mf.

Chron. : 2^{es}, 33.

temps de sommation : s : 1/6; c. : 0,6 mf.

Nombres : 60 30 18 60

Volts : 50 50 55 50

temps de sommation : 3 secondes.

15 h. 25. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline.

Chronaxie : R. : 25 volts; $c\omega$: 0,6 mf.

Chron. : 2^{es}, 22

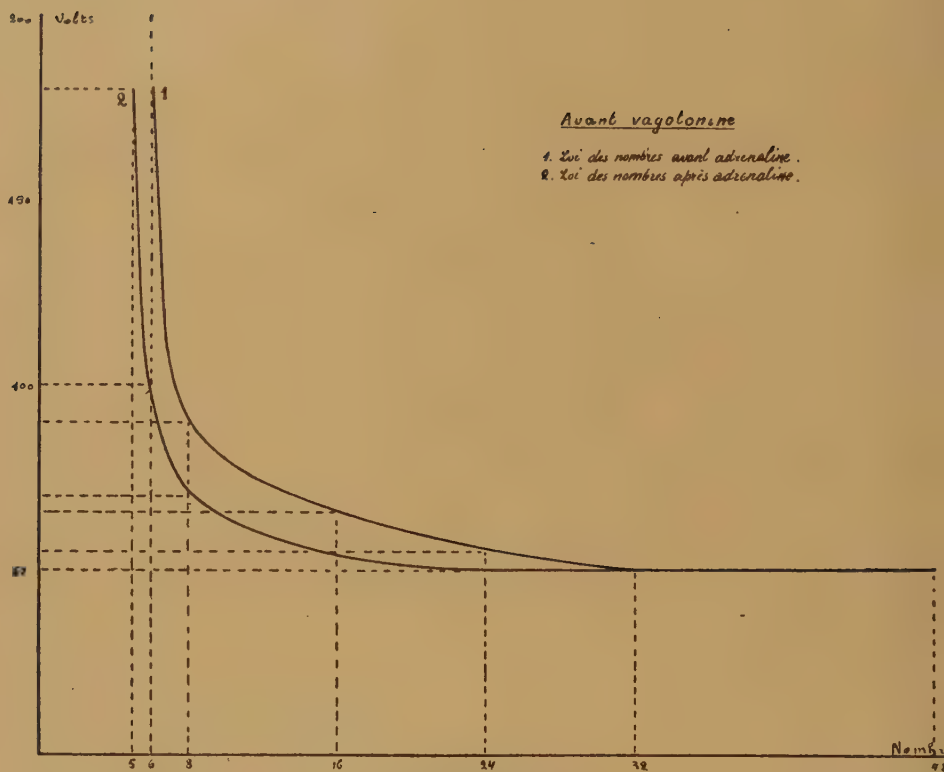
Temps de sommation : s : 1/6; c. : 0,6 mf.

Nombres : 60 30 18 12 6 60

Volts : 50 50 50 50 60 50

Temps de sommation : 1 seconde.

- 15 h. 40. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg d'adrénaline.
 Chronaxie : R. : 30 volts; c : 0,7 mf.
 Chron. : 2^σ, 6
 Temps de sommation : ε : 1/6; c. : 0,7 mf.
 Nombres : 60 30 18 12 6 60
 Volts : 60 60 60 60 > 60 60
 Temps de sommation : 1 seconde.
- 16 h. 10. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine
 V. S. 63 ± 2.
 Chronaxie : R. : 25 volts; c ω : 0,4 mf.
 Chron. : 1^σ, 5
 Temps de sommation : ε : 1/6; c. : 0,4 mf.
 Nombres : 60 30 24 60
 Volts : 50 50 55 50
 Temps de sommation : 4 secondes.
- 16 h. 40. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline.
 Chronaxie : R. : 30 volts; c ω : 0,4 mf.
 Chron. : 1^σ, 5
 Temps de sommation : ε : 1/6; c. : 0,4 mf.
 Nombres : 60 30 24 60
 Volts : 60 60 65 60
 Temps de sommation : 4 secondes.
- 17 h. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline.
 Seuil instable : l'animal se réveille; chloralose : 0,70 gr.
- 18 h. Injection intraveineuse de 1/400 mgr./kg. d'adrénaline.
 Chronaxie : R. : 32 volts; c ω : 0,4 mf.
 Chron. : 1^σ, 5
 Temps de sommation : ε : 1/6; c. : 0,4 mf.
 Nombres : 60 36 30 24 60
 Volts : 64 64 64 80 64
 Temps de sommation : 4 secondes.



TRACÉ CLXXXII

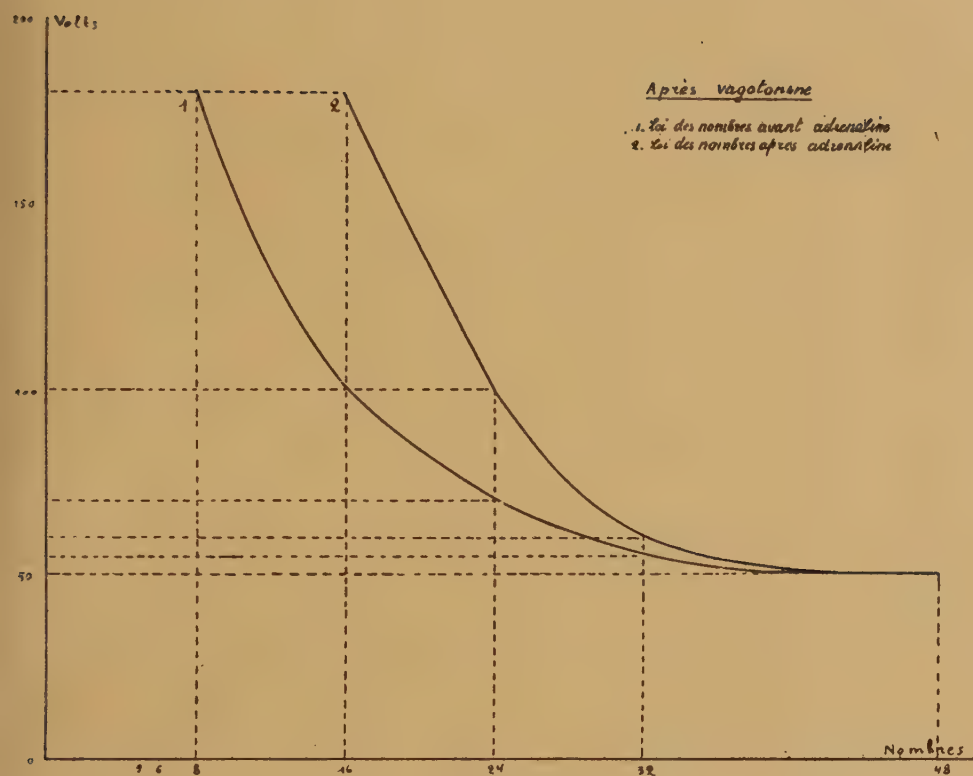
24 août 1933. — N° 1419.

Chien ♂ de 43 kg.

Loi des nombres :

Avant administration de vagotonine

1, avant injection d'adrénaline,
2, après injection d'adrénaline.



TRACÉ CLXXXIII

Même animal.

Loi des nombres :

Après administration de vagotonine

1, avant injection d'adrénaline,

2, après injection d'adrénaline.

IV. — Action de la vagotonine sur les excitations adrénalinogènes.

L'étude de l'action de la vagotonine sur l'efficacité des excitations adrénalinogènes a été effectuée :

- sur l'effet adrénalinogène de l'excitation du splanchnique;
- sur l'asphyxie;
- sur l'excitation du nerf pneumogastrique.

1^o Action de la vagotonine sur les effets adrénalinogènes de l'excitation du nerf splanchnique.

H. HERMANN, L. MERKLEN, D. SANTENOISE et M. VIDACOVITCH (1) ont étudié l'action de la vagotonine sur les réactions vaso-motrices du système splanchnique.

Ils ont constaté que l'hypertension consécutive à l'excitation du splanchnique est généralement moins marquée après vagotonine qu'avant. Cette diminution de l'efficacité de l'excitation du splanchnique n'apparaît pas immédiatement après l'injection de vagotonine; elle n'est particulièrement nette qu'un moment après cette injection (30 à 45 minutes).

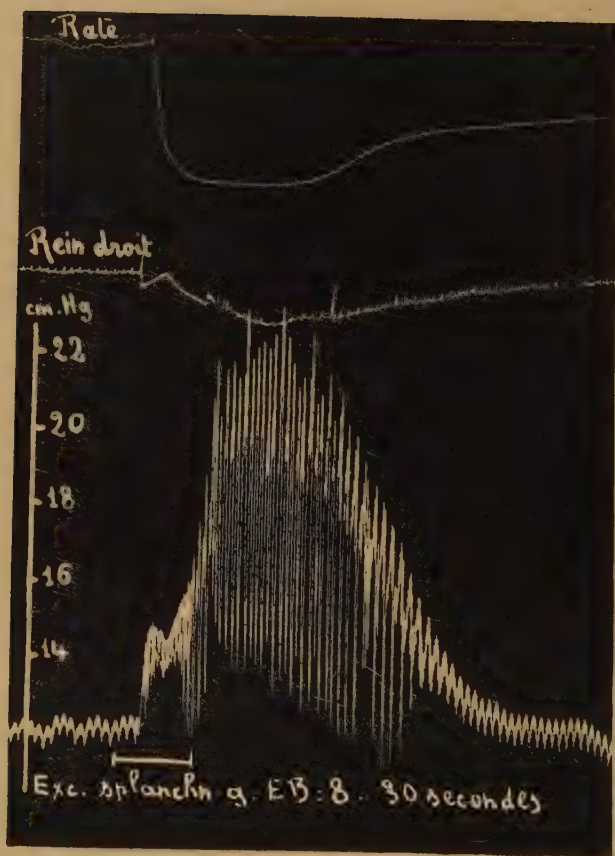
D'autre part, ces auteurs ont constaté que l'administration de vagotonine provoquait une diminution des effets de l'excitation du splanchnique dus à l'adrénaline : la contraction de la rate est moins intense et moins durable, le rein symétrique ne se contracte plus et le rein énervé se dilate en suivant passivement la pression.

(1) H. HERMANN, L. MERKLEN, D. SANTENOISE et M. VIDACOVITCH
Action de la vagotonine sur les effets de l'excitation du nerf splanchnique
(C. R. Soc. Biol., 25 février 1933, t. CXII, n° 8, p. 709.)

10 février 1933. — N° 1330.

Chien ♂ de 6,400 kg.

- 15 h. Anesthésie au chloralose (12 cgr./kg.).
Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Ouverture de l'abdomen : oncographie de la rate et du rein droit.
Préparation du nerf splanchnique gauche par voie postérieure.
- 16 h. 40. Exc. du nerf splanchnique gauche : effet adrénalinogène intense, marqué sur la pression et l'oncographie des organes.
E. B. : 8-30".
- 17 h. R. O. C. : nul.
- 17 h. 30. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 26 & 2.
- 18 h. Exc. du nerf splanchnique gauche : effets adrénalinogènes encore marqués :
E. B. : 8-30".
- 18 h. 15. Chloralose : 0,60 gr.
- 18 h. 35. Exc. du nerf splanchnique gauche : effets adrénalinogènes beaucoup moins marqués :
E. B. : 8-30".

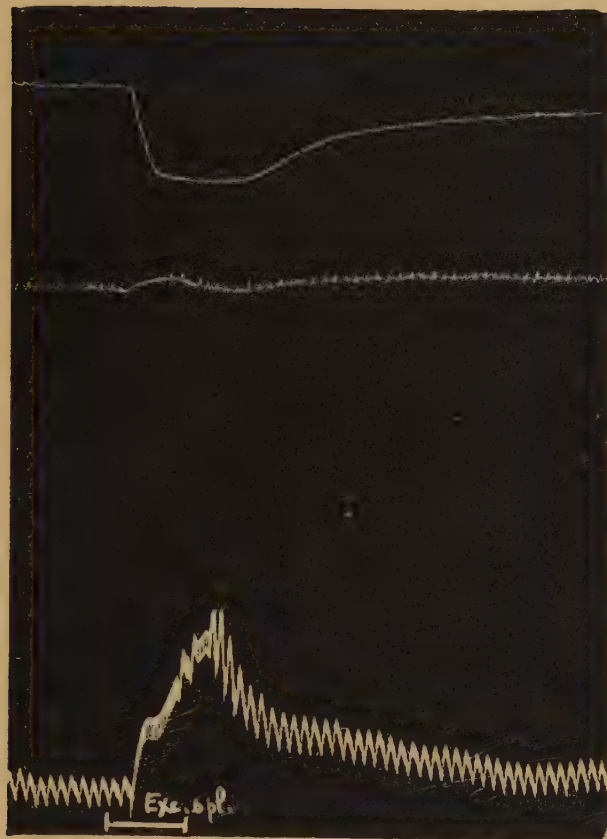


TRACÉ CLXXXIV

10 février 1935. — N° 1330.

Chien de 6,400 kg.

16 h. 40. Excitation du nerf splanchnique : E. B. : 8-30", avant vagotonine.



In C. R. Soc. Biol.

TRACÉ CLXXXV

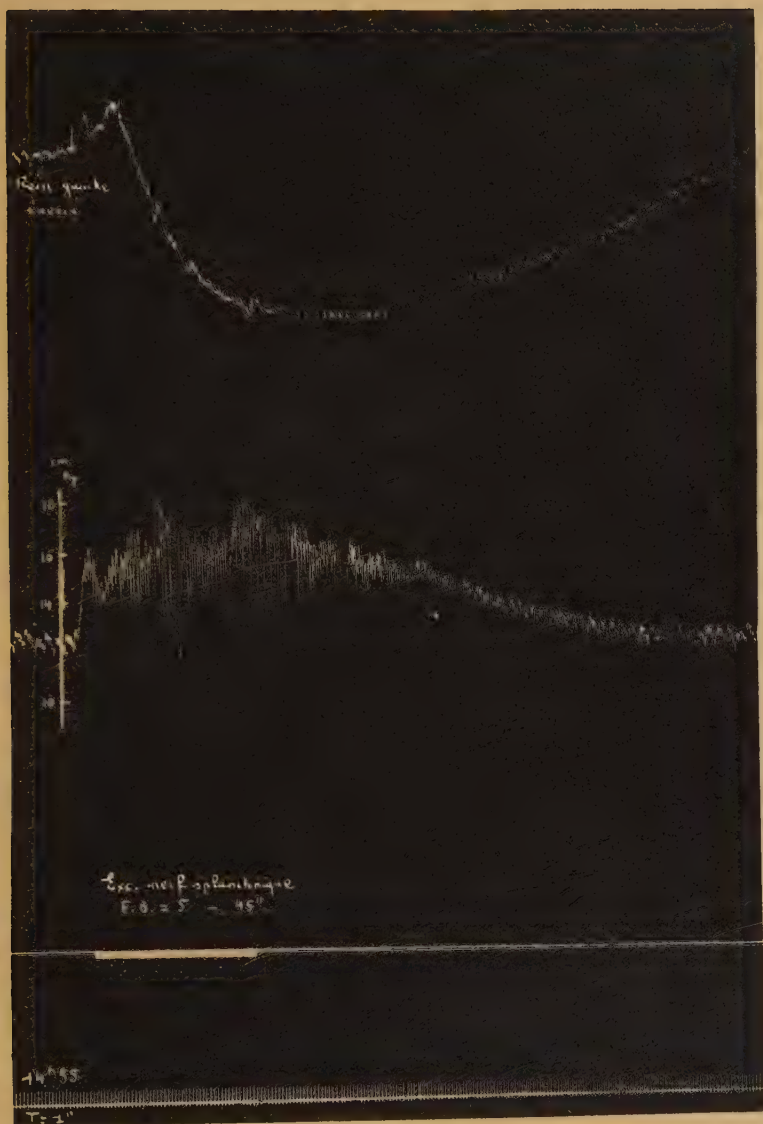
Même animal.

18 h. 55. Même excitation du nerf splanchnique, 2 heures après
injection de vagotonine

31 août 1934. — N° 1188.

Chien ♂ de 14 kg.

- 10 h. Anesthésie au chloralose.
Énervation du rein droit et oncographie.
Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Préparation du nerf splanchnique gauche par voie postérieure.
Canule trachéale.
Section du nerf pneumogastrique droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de Du Bois Reymond.
- 14 h. 10. Chloralose : 0,70 gr.
- 14 h. 25. R. O. C. : nul.
Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 2-20", effet cardio-modérateur net; vaso-constriction rénale minime.
- 14 h. 55. Exc. du nerf splanchnique :
E. B. : 5-45", effet hypertenseur très marqué; vaso-constriction secondaire du rein énervé intense.
- 15 h. 10. Asphyxie lente (6') : contraction considérable du rein énervé.
- 15 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotnine V. S. 95 à 2.
- 16 h. 10. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit :
E. B. : 2-20", effet cardio-modérateur augmenté; vaso-constriction rénale nettement augmentée.
- 16 h. 40. E. B. : 2-20", effet cardio-modérateur très augmenté. effet rénal très fortement augmenté.
- 17 h. 10. Asphyxie lente (6'), la constriction du rein est considérablement diminuée.
- 17 h. 45. Exc. du nerf splanchnique :
E. B. : 5-45", effet vaso-constricteur diminué; contraction secondaire du rein énervé très atténuée.

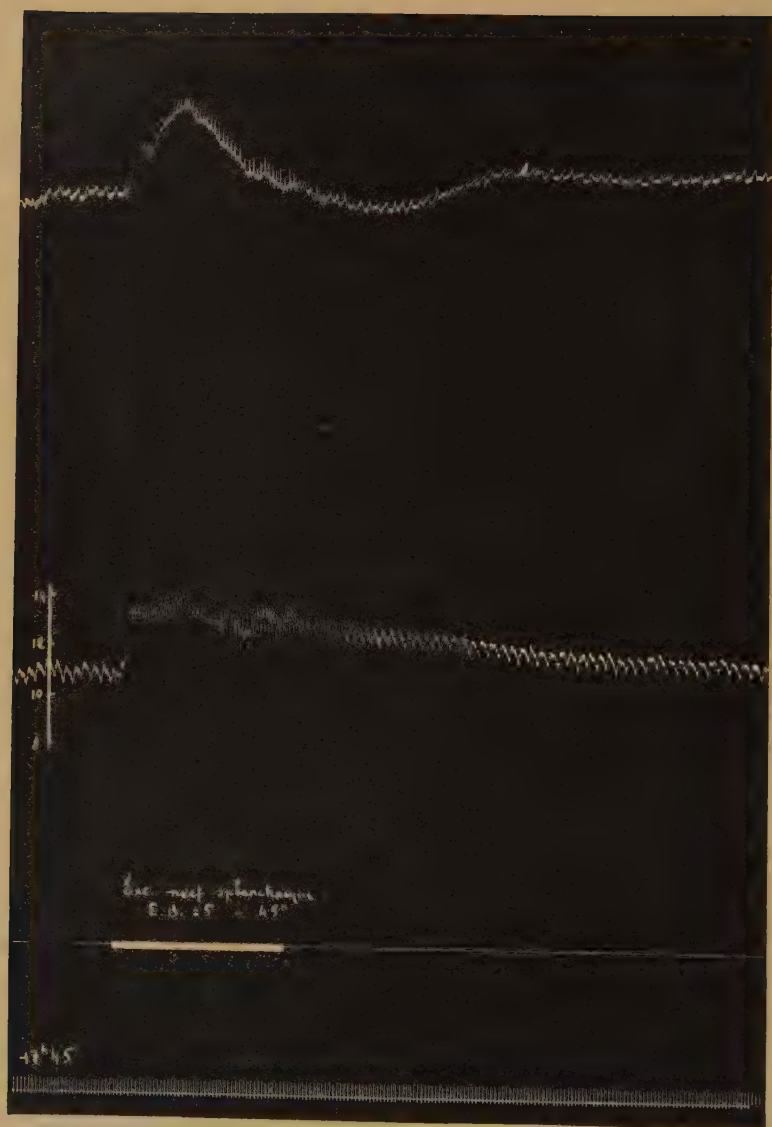


TRACÉ CLXXXVI

31 août 1932. — N° 1188.

Chien ♂ de 14 kg.

14 h. 55. Excitation du nerf splanchnique : E. B. : 5-45" : effet hypertenseur marqué; vaso-constriction rénale secondaire intense



TRACÉ CLXXXVII

Même animal.

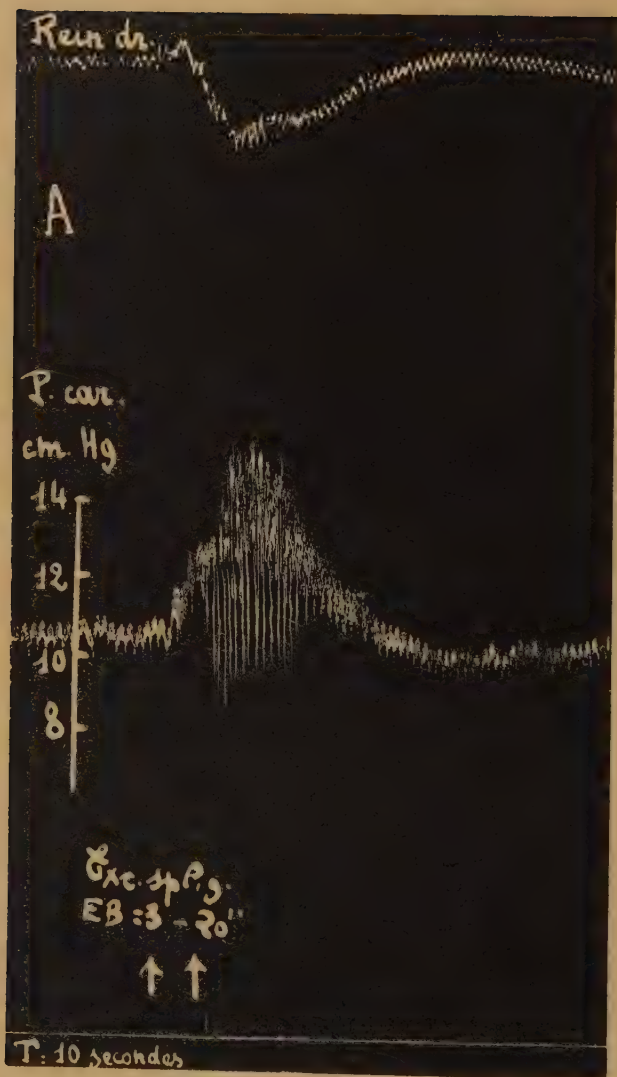
17 h. 45. Même excitation du nerf splanchnique, après administration de vagotonine : effet vaso-constricteur diminué; vaso-constriction rénale secondaire minime.

* * *

Nous avons vu, avec L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1), que l'administration préalable d'insuline n'est pas suivie d'une diminution des effets adrénalinogènes de l'excitation du splanchnique, après administration d'insuline, bien au contraire.

Il a été de même constaté qu'après administration d'Angioxyl, les excitations adrénalinogènes du splanchnique ne sont pas diminuées et paraissent même quelquefois augmentées.

(1) C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH : *Spécificité de l'action de la vagotonine sur les effets adrénalinogènes de l'excitation du splanchnique.* (C. R. Soc. Biol., 14 mars 1933, t. CXII, n° 13, p. 1355.)



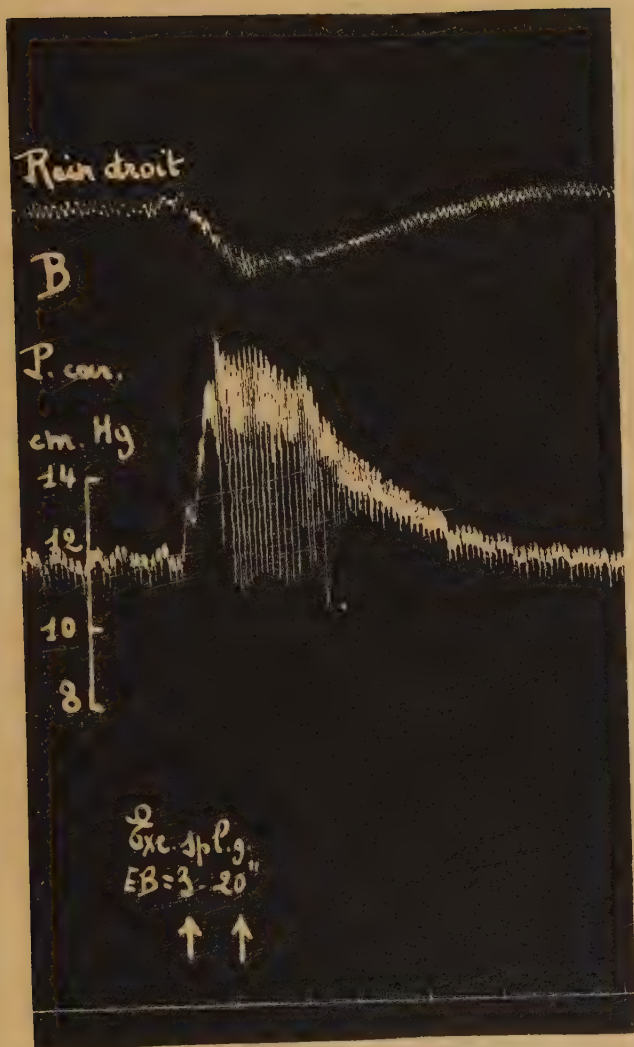
TRACÉ CLXXXVIII

In C. R. Soc. Biol.

9 mars 1933. — N° 1346.

Chien ♀ de 11 kg.

Excitation du nerf splanchnique gauche : E. B. : 3-20" avant administration d'insuline : effet hypertenseur net.

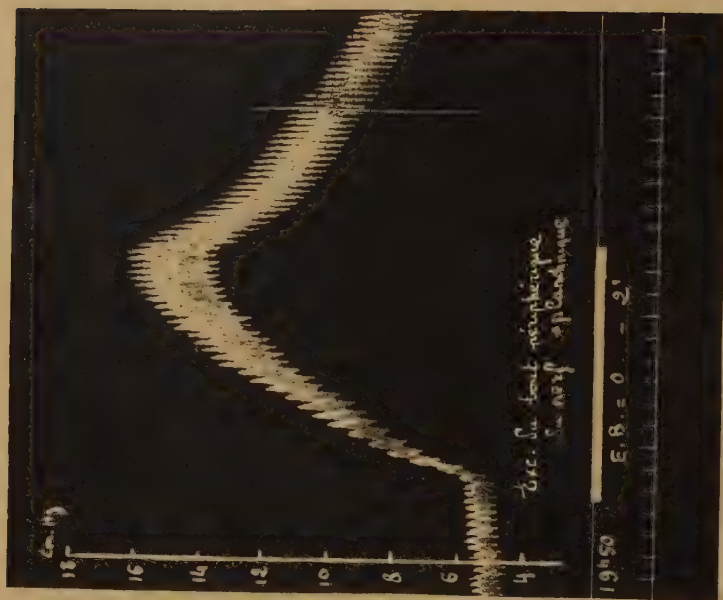
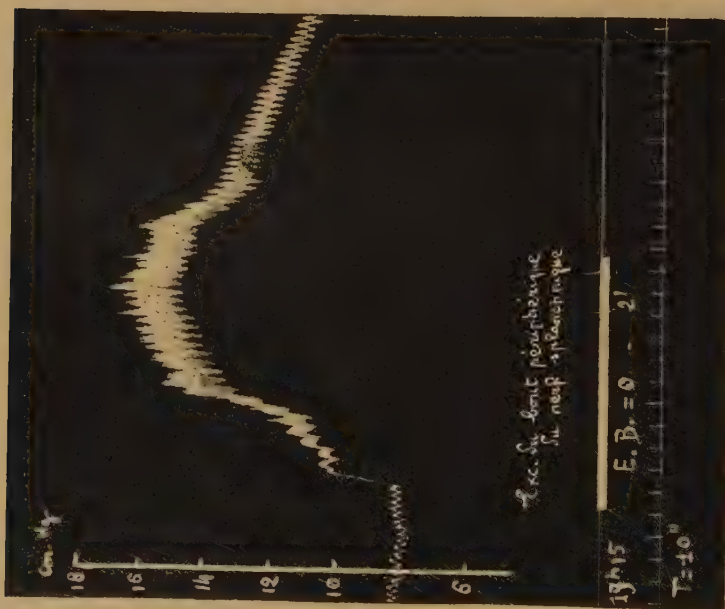


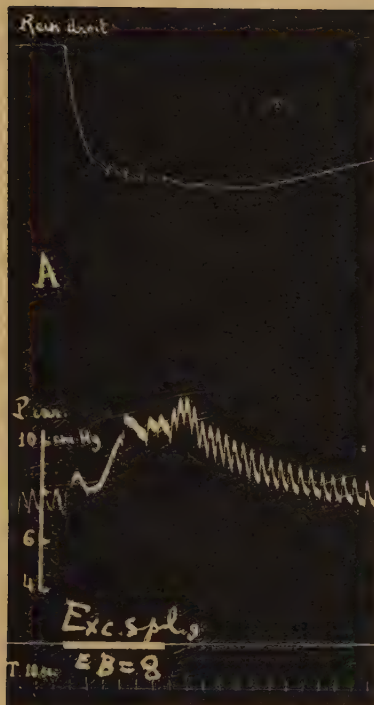
In C. R. Soc. Biol.

TRACÉ CLXXXIX

Même animal.

Même excitation du nerf splanchnique, après administration d'insuline : légère augmentation des effets hypertenseurs.





TRACÉ CXCH

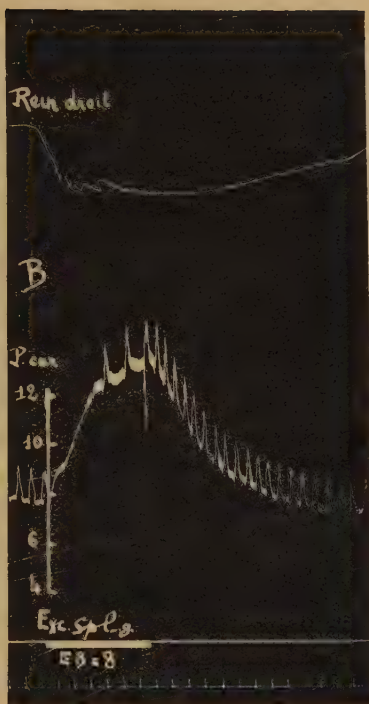
13 février 1933. — N° 1332.

Chien ♂, de 9 kg.

Nerfs pneumogastriques sectionnés.

Excitation du nerf splanchnique :

E. B. : 0-1' : effet hypertenseur net.



TRACÉ CXCHH

Même animal.

Même excitation du nerf splanchnique, après administration d'angioxyl : augmentation nette des effets hypertenseurs.

2° *Action de la vagotonine sur les effets adrénalinogènes de l'asphyxie.*

Avec L. MERKLEN (1), nous avons étudié l'action de la vagotonine sur les effets des décharges d'adrénaline provoquées par l'asphyxie.

L'asphyxie était déterminée, chez le chien chloralosé et trachéotomisé, en faisant respirer l'animal en espace confiné par obturation — pendant 6 à 7 minutes du tube de caoutchouc, long de 50 cm. environ, aboutissant à la canule trachéale. Outre la pression carotidienne, on enregistrait les variations oncographiques de l'un des reins énérvé (donc capable de réagir seulement aux facteurs humoraux pouvant intervenir au cours de l'asphyxie), ce rein énérvé étant soit laissé *in situ*, soit transposé au cou.

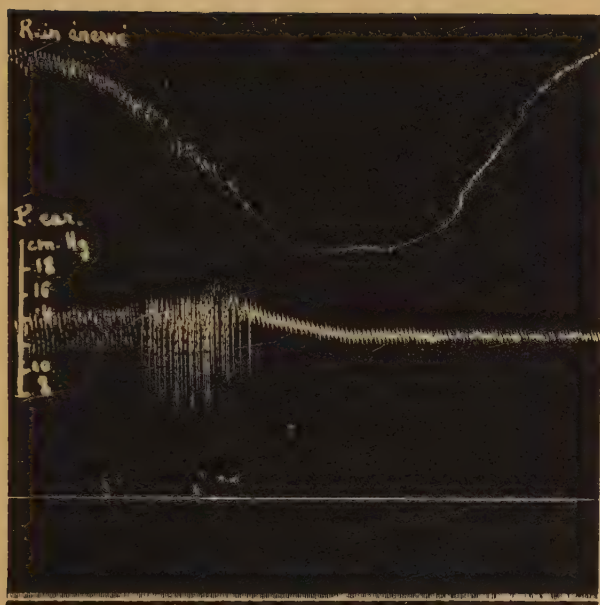
Nous avons ainsi pu observer les résultats suivants :

a) Avant injection de vagotonine, l'asphyxie ainsi provoquée détermine, au bout de 5 à 6 minutes, un abaissement, parfois très intense du tracé oncographique rénal, traduisant une diminution de volume de l'organe qui, étant donnée l'énervation préalable, ne peut être attribuée qu'à la décharge d'adrénaline déclanchée par l'asphyxie.

b) Après injection de vagotonine, l'asphyxie ne provoque plus, pour le rein soustrait au contrôle nerveux, qu'une diminution de volume considérablement atténuée et quelquefois même à peine perceptible.

On peut donc conclure que l'injection préalable de vagotonine a pour résultat de diminuer l'efficacité des effets adrénalinogènes de l'asphyxie.

(1) C. FRANCK et M. MERKLEN : *Vagotonine et effets adrénalinogènes de l'asphyxie.* (C. R. Soc. Biol., 14 mars 1933, t. CXII, n° 13, p. 1353.)

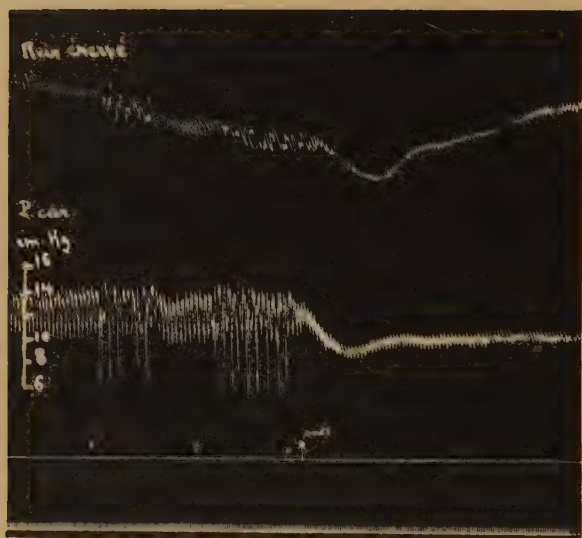


TRACÉ CXCIV

31 août 1932. — N° 1188.

Chien ♂ de 14 kg.

15 h. 10. Après 6' d'asphyxie lente, contraction considérable du rein énérvé.



TRACÉ CXCV

Même animal.

17 h 10. 30' après injection de vagotonine : après le même temps d'asphyxie lente; la contraction du rein énérvé est très atténuée.

3^o *Action de la vagotonine sur l'intensité des effets adrénalinogènes consécutifs à l'excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique.*

H. HERMANN, L. MERKLEN, D. SANTENOISE et M. VIDACOVITCH (1) ont étudié l'action de la vagotonine sur l'intensité des effets adrénalinogènes consécutifs à l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique.

Pour apprécier l'intensité de la décharge d'adrénaline ainsi déclanchée, ils ont étudié son retentissement sur les tracés onconographiques, d'une part de la rate, d'autre part du rein énérvé.

Ils ont ainsi pu faire les constatations suivantes :

— pour la rate : chez le chien chloralosé, ils ont régulièrement constaté qu'avant injection de vagotonine, le tracé onconographique présente nettement, lors de l'excitation du bout périphérique du vague, deux phases successives de diminution du volume splénique, l'une suivant rapidement le début de cette excitation, l'autre ne se manifestant qu'après cessation de l'excitation et au moment où la pression artérielle est revenue à son niveau initial ou l'a même dépassé.

Après injection de vagotonine, la deuxième phase de spléno-contraction est au contraire considérablement atténuée ou même fait totalement défaut;

— pour le rein énérvé : ces auteurs ont observé, au niveau du rein énérvé des phénomènes tout à fait superposables : avant injection de vagotonine, le rein énérvé présente, lors de l'excitation du bout périphérique du

(1) H. HERMANN, L. MERKLEN, D. SANTENOISE et M. VIDACOVITCH : *Action de la vagotonine sur l'intensité des effets adrénalinogènes consécutifs à l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique.* (C. R. Soc. Biol., 11 mars 1933, t. CXII, n° 10, p. 943.)

vague, une première phase de diminution du volume, variation passive due à l'hypotension artérielle et bientôt interrompue, lors de la cessation de l'excitation, par le retour de la pression artérielle à son niveau antérieur ou même au delà; puis apparaît une deuxième phase de « vaso-constriction secondaire » (TOURNADE, CHABROL et TADITCH) due à la décharge adrénalinique.

Après injection de vagotonine, cette deuxième phase est, comme au niveau de la rate, très diminuée ou même complètement supprimée.

13 janvier 1933. — N° 1317.

Chien ♀ de 23 kg.

14 h. 35. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Ouverture de l'abdomen : oncographie de la rate.

17 h. 50. R. O. C. : peu marqué.

17 h. 55. Section du nerf pneumogastrique droit, dont le bout périphérique est chargé sur une électrode bipolaire.

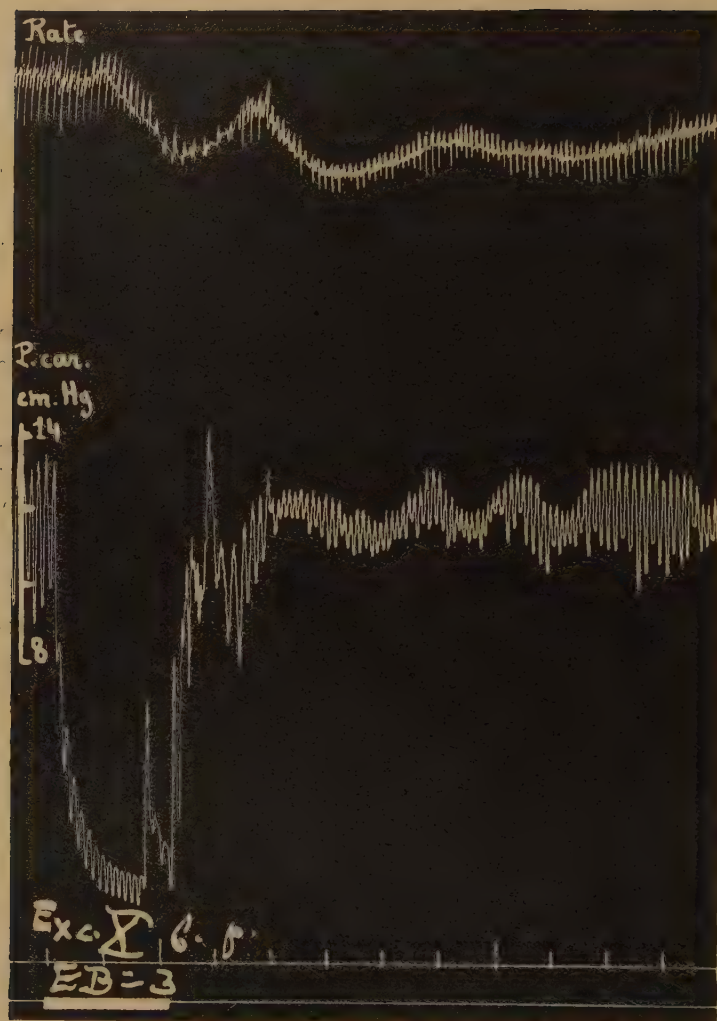
18 h. 10. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit : l'excitation provoque un arrêt cardiaque; spléno-contraction nette et durable, secondaire à la décharge d'adrénaline.

E. B. : 3-20".

18 h. 15. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V. S. 51 & 2.

18 h. 45. Exc. du bout périphérique du nerf pneumogastrique droit : effet cardio-inhibiteur analogue au précédent, mais la spléno-contraction est nettement moins intense et moins durable.

E. B. : 3-20".

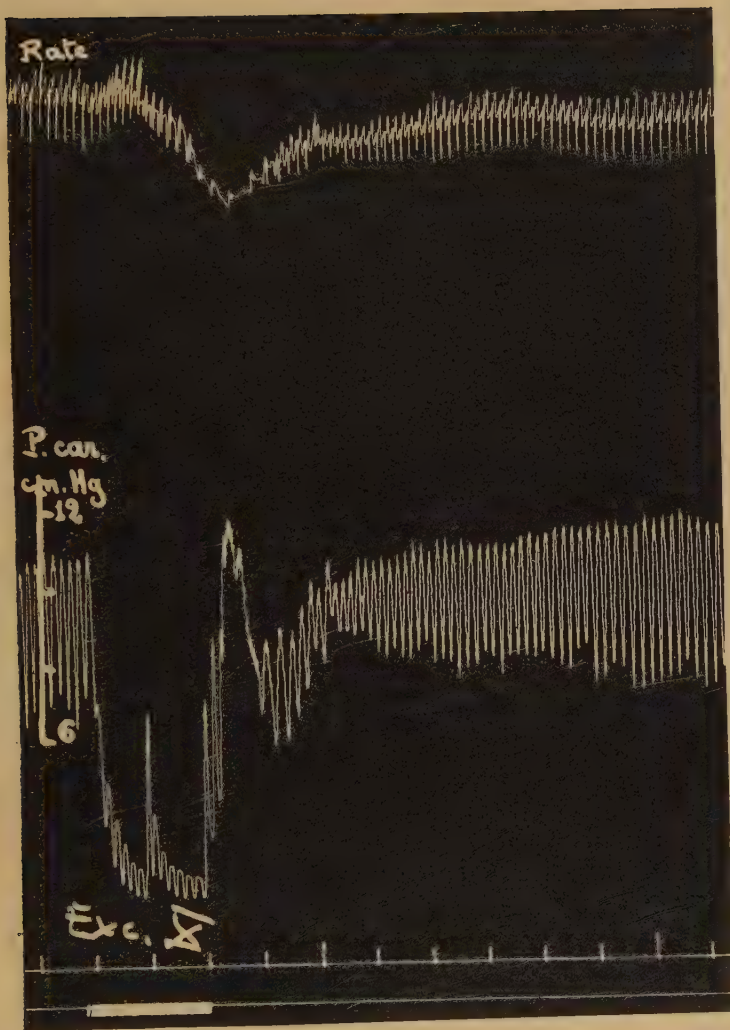


TRACÉ CXCVI

13 janvier 1933. — N° 1317.

Chien ♀ de 23 kg.

18 h. 10. Excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique,
avant injection de vagotonine.



TRACÉ CXVII

Même animal.

18 h. 45. 30' après injection de vagotonine : même excitation du nerf pneumogastrique (bout périphérique); la spléno-contraction est beaucoup moins durable.

Les faits ci-dessus rapportés montrent un curieux parallélisme entre l'action exercée par la vagotonine sur l'efficacité de l'excitation des nerfs parasympathiques et sympathiques et l'action qu'exerce cette hormone sur l'efficacité de l'acétylcholine et l'adrénaline, en injection intraveineuse ou sous-cutanée chez le chien.

L'établissement progressif et assez tardif sur l'action de la vagotonine, tant des changements d'efficacité des excitations des nerfs parasympathiques et sympathiques que des changements d'efficacité de l'acétylcholine ou de l'adrénaline, ne permet pas d'attribuer ces modifications à une action directe de la vagotonine.

La concordance dans le temps entre l'établissement progressif de modifications importantes du milieu humoral, sous l'action de la vagotonine qui sont actuellement l'objet de travaux en cours et les modifications fonctionnelles précitées permet de penser que celles-ci sont probablement liées à l'action de la vagotonine sur l'homéostasie, action que nous ne faisons que citer sans nous étendre, devant faire l'objet d'un travail ultérieur de laboratoire.

L'étude de l'action de la vagotonine sur diverses excitations adrénalinogènes semble apporter une justification à l'hypothèse établissant une corrélation entre les modifications d'efficacité de l'excitation des nerfs végétatifs sous l'action de la vagotonine et les modifications d'efficacité des intermédiaires chimiques de l'action nerveuse.

CONCLUSIONS

I. — La vagotonine, hormone pancréatique, découverte par le professeur SANTENOISE, ayant été isolée et caractérisée comme substance définie, il a été possible d'entreprendre avec précision l'étude des effets de cette hormone sur le système organo-végétatif.

II. — L'administration de vagotonine est suivie d'importantes modifications du tonus organo-végétatif, traduisant une prédominance du parasympathique, bien mise en évidence par l'étude :

- a) du rythme cardiaque;
- b) de la pression artérielle;
- c) du tonus vasculaire;
- d) de la motricité intestinale.

L'action de la vagotonine sur le tonus organo-végétatif est complexe, comme le montrent les recherches expérimentales effectuées :

- a) sur les organes isolés;
- b) sur les organes végétatifs privés de leur innervation extrinsèque;
- c) sur les centres sympathiques et parasympathiques.

III. — L'administration de vagotonine est suivie de modifications de la réflexivité végétative, entraînant une

prédominance du parasympathique, ainsi qu'il ressort de l'étude :

- a) de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires;
- b) de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur;
- c) de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf de Cyon;
- d) de l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du nerf de Hering;
- e) des effets de la distension du sinus carotidien;
- f) de l'effet intestino-moteur de la compression des globes oculaires;
- g) de l'effet intestino-moteur déclenché par l'excitation faradique du nerf de Hering;
- h) des effets réflexes vaso-dépresseurs consécutifs à l'excitation des nerfs de Cyon et de Hering;
- i) du réflexe solaire;
- j) des effets hypertenseurs de l'excitation du bout central du nerf hypogastrique.

IV. — L'analyse de la part respective des modifications fonctionnelles parasympathiques et sympathiques, dans les modifications de réflectivité végétative produites par la vagotonine, montre que cette hormone agit sur les deux systèmes, accroissant la réflectivité parasympathique et diminuant la réflectivité sympathique.

V. — L'étude électro-physiologique, par les méthodes de LAPICQUE, montre que l'administration de vagotonine est suivie de l'aplatissement des lois de sommation du nerf de Hering (réflexe cardio-modérateur et réflexe vaso-moteur) et, au contraire, du redressement des lois de sommation du nerf hypogastrique (réflexe hypertenseur).

VI. — L'administration de vagotonine est suivie, au bout d'un certain temps :

- a) de l'augmentation des effets cardio-modérateurs de l'excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique;
- b) d'une diminution des effets de l'excitation des nerfs accélérateurs cardiaques, du bout périphérique du nerf splanchnique ainsi que du bout céphalique du nerf sympathique cervical chez le lapin;
- c) d'un redressement des lois de sommation du bout périphérique du nerf splanchnique vaso-constricteur;

VII. — On observe parallèlement :

- a) une augmentation considérable de l'efficacité de l'acétylcholine;
- b) une diminution fort importante de l'efficacité de l'adrénaline et des excitations adrénalinogènes.

VIII. — Cet ensemble de faits, précisant, à la suite de très nombreuses expériences, l'action de la vagotonine sur le système organo-végétatif, souligne l'importance du rôle joué par le pancréas dans cette régulation.

VU :

Nancy, le 12 juillet 1935.

Le Président de thèse,

M. LAMBERT.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 12 juillet 1935.

Pr Le Doyen de la Faculté de Médecine.

L'assesseur,

R. COLLIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 13 juillet 1935.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ.

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL. — Effets de la vagotonine dans l'hypertension artérielle. (*Presse Médicale*, 1933, I, p. 329-331.)
- ABUREL (E.) et CHAUCHARD (A. et B.). — Le réflexe vasomoteur par excitation du nerf hypogastrique. Mesure de l'excitabilité des voies centripètes sympathiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVI, p. 1218.)
- Réflexe moteur de la vessie et réflexe d'axone. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 1267.)
- ADRIAN (E. D.). — *The Mechanism of Nervous Action*. London, Oxford University Press, 1932.
- ANTOINE (M.). — *Sur la Théorie du mécanisme humoral de l'action nerveuse*. (Thèse Méd. Nancy, 1927.)
- ASCHNER (B.). — Ueber einen bisher noch nicht beschriebenen Reflex vom Auge auf Kreislauf und Atmung. (*Wiën. Klin. Wochenschrift*, 1908, p. 1529.)
- BABKIN (B. P.), ALLEY (A.) et STAVRAKY (G. W.). — Humoral Transmission of Chorda tympani Effect. (*Proc. Royal Soc. of Canada*, 1932, t. V, p. 89.)
- BABKIN (B. P.), GIBBS (O. S.) et WOLFF (H. G.). — Die humorale Uebertragung der Chorda Tympani-Reizung, I^e Mitteilung. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, t. CLXVIII, p. 32.)
- BACQ (Z. M.). — Présence, dans l'humeur aqueuse du lapin, d'une substance sympathico-mimétique après stimulation du sympathique cervical. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 1584.)

- BACQ (Z. M.). — Le transport humoral des excitations nerveuses. Essai de physiologie comparée. (*Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1932, t. VIII, p. 918.)
- Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome : III. Les propriétés biologiques et physico-chimiques de la sympathine comparées à celles de l'adrénaline. (*Arch. intern. de Physiol.*, 1933, t. XXXVI, p. 167.)
- La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neuro-humorale. (*Ann. Physiol. et Physicoch. biol.*, 1934, t. X, p. 512.)
- Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du système nerveux autonome : XII. Nature cholinergique et adrénergique des diverses innervations vasomotrices du pénis chez le chien. (*Arch. Int. de Physiol.*, 1935, t. XL, p. 311.)
- BACQ (Z. M.) et BROUHA (L.). — Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome : I) La transmission humorale des excitations nerveuses sympathiques. (*Arch. Intern. Physiol.*, 1932, t. XXXV, p. 163.)
- BACQ (Z. M.), BROUHA (L.) et HEYMANS (C.). — Réactions vasomotrices d'origine sino-carotidienne dans les pattes postérieures du chien et du chat après énervation sympathique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 208-211.)
- Réactions vasodilatrices chez l'animal totalement sympathectomisé. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 154.)
- Réflexes vaso-moteurs d'origine sinocarotidienne et actions pharmacologiques chez le chat et chez le chien sympathectomisés. (*Arch. Intern. de Pharm. et de Thér.*, 1934, t. XLVIII, p. 429-456.)
- BACQ (Z. M.), HENRI (V.) et SCHEPERS (P.). — Étude spectrographique des substances formées au cours de l'excitation des nerfs cardiaques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 703.)
- BAIN (W. A.). — A method of demonstrating the humoral transmission of the effects of cardiac vagus stimulation in the frog. (*Quart. Journ. of experim. Physiol.*, 1932, t. XXII, p. 269.)

- BAIN (W. A.). — The mode of action of vasodilatator and vasoconstrictor nerves. (*Quart. Journ. of experim. Physiol.*, 1933, t. XXIII, p. 38.)
- BALTACÉANO (G.) et VASILIU (C.). — Action de la vagotonine sur la sécrétion biliaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 605.)
- BARRÉ (A.) et CRUSEM (L.). — Nouvelles recherches sur le R. O. C. normal. (*Annales de Médecine*, 1921, t. X, p. 303.)
- Le réflexe oculo-cardiaque dans les affections du trijumeau. Réflexe du côté malade. Réflexe du côté sain. (*Annales de Médecine*, 1923, t. XIV, p. 31-43.)
- BAYLISS (W. M.). — On the physiology of the depressor nerve. (*Journ. of Physiol.*, 1893, t. XIV, p. 303.)
- On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibers of the hind-limb and on the nature of these fibers. (*Journ. of Physiol.*, 1901, t. XXVI, p. 175.)
- Further researches on antidromic nerve impulses. (*Journ. of Physiol.*, 1902, t. XXVIII, p. 276.)
- On reciprocal innervation in vaso-motor reflexes and on the action of strychnine and of chloroform hereon. (*Proc. Roy. Soc.*, 1908, t. LXXX B, p. 339.)
- *The Vaso-motor System*. (Longmans, Green & Co, London, 1923.)
- BAYLISS (W. M.) et STARLING (E.-H.). — The Movements and Innervation of the small intestine. (*Journ. of Physiol.*, 1899, t. XXIV, p. 99-143; 1901, t. XXVI, p. 125.)
- BAYRACDAR (Khalil). — *Contribution à l'étude du traitement de l'hypertension artérielle par la vagotonine*. (Thèse Méd. Lyon, 1934.)
- BECHTEREW (W.) et MISSLAWSKI (N.). — Ueber die zentrale und periphere Innervation des Darmes. (*Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1889, Suppl. Band, p. 243-262.)
- Ueber zentrale u. peripherische Innervation der Gedärme (en russe). (*Arb. d. Naturwiss. Gesellsch. Kais. Univ. Kasan*, 1889, t. XX, p. 245.)
- BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Vagotonine et nerf de Hering. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 521.)

- BÉNARD (H.), MERKLEN (F.-P.) et VITANYI (L.). — Sur l'excitation électrique du nerf de Hering. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, p. 442.)
- BERNAL (P.). — Action de la vagotonine chez les hypertendus. (*La Presse Médicale*, 1935, t. XLIII, n° 26, p. 507.)
- BEZOLD (A. VON). — *Untersuchungen über Innervation des Herzens. Von dem Einflusse des Halsmarkes auf die Herzbewegungen.* Band II, p. 191-232, Engelmann, Leipzig 1863.)
- BEZOLD (A. VON) et BEVER (C.). — Von der Wirkung des spinalen Herznerven nach Ausschuss der Gefässnerven. (*Unters. physiol. Lab. in Würzburg*, 1867, t. II, p. 226-234.)
- BINET (L.), GAYET (R.) et LUIVY (D.). — Sur la transmission humorale, chez le chien, des stimulations des nerfs du foie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 480.)
- BONNET (V.), FRANCK (C.) et RICHARD (A.). — Étude électrophysiologique de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline sur l'excitabilité des appareils sympathiques périphériques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 1009.)
- BOUCHUT et FROMENT (R.). — Quelques essais de traitement de l'hypertension artérielle par la vagotonine de Sante-noise. (*Soc. Méd. des Hôpit. de Lyon*, 22 janvier 1935.)
- BRAAM-HONCKGEEST. — Untersuchungen über die Peristaltik des Magens und Darmkanals. (*Pflüg. Arch.*, 1874, t. VI, p. 266; t. VIII, p. 163.)
- BRINKMAN (R.) et DAM (E. VAN). — Die chemische Uebertragbarkeit der Nervenreizwirkung. (*Pflüg. Arch.*, 1922, t. CXCVI, p. 66-82.)
- Humoral transmission of excitation on stimulating the vagus and sympathetic nerves of the frog's heart. (*Journ. of Physiol.*, 1923, t. LVII, p. 379-385.)
- BRODIE (D. G.) et DIXON (W. E.). — Vasomotor nerves of lung. (*Journ. of Physiol.*, 1904, t. XXX, p. 476.)
- BROUK (D. W.). — Afferent impulses in the carotid sinus and aortic nerves. (*Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1931, t. XXVIII, p. 1014.)
- BROUK (D. W.) et KALTREIDER (N. L.). — The discharge of impulses in the aortic nerve. (*Proc. Am. Physiol. Soc.*, 1931; in *Am. Journ. of Physiol.*, 1931, t. XCVII, p. 508.)

- BROUK (D. W.) et STELLA (G.). — Afferent impulses in the carotid sinus nerve : I. The relation of the discharge from single end organs to arterial blood pressure. (*Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1932, et *Journ. Cell. and comp. Physiol.*, 1932, t. I, p. 113.)
- BRÜCKE (E. TH. VON). —
Ztschr. f. Biologie, 1917, t. LXVII, p. 507.)
- CAILLODS (G.) et CORNIL (L.). — Variations de l'ombre cardiaque à la radioscopie durant la compression oculaire. La dilatation du ventricule gauche. (*C. R. Soc. Biol.*, 1918, t. LXXXI, p. 225.)
- Note complémentaire à l'étude radioscopique du réflexe oculo-cardio-dilatateur. (*C. R. Soc. Biol.*, 1918, t. LXXXI, p. 398.)
- CANNON (W. B.). — The movements of the intestines studied by means of the Röntgen Rays. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1902, t. VI, p. 251-277.)
- Observations on the alimentary canal after splanchnic or vagus section. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1905, t. XIII, p. 22.)
- The motor activities of the stomach and small intestine after splanchnic and vagus section. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1906, t. XVII, p. 429.)
- The importance of tonus for the movements of the alimentary canal. (*Arch. intern. Méd.*, 1911, t. VIII, p. 417-426.)
- Peristalsis, Segmentation, and the Myenteric Reflex. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1912, t. XXX, p. 114-128.)
- Chemical mediators of autonomic nerve impulse. (*Science*, 1933, t. LXXVIII, p. 43.)
- CANNON (W. B.) et BACQ (Z. M.). — Studies on the conditions of activity in endocrine glands. XXVI. A hormone produced by sympathetic action on smooth muscle. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1931, t. XCVI, p. 392-412.)
- CANNON (W. B.), NEWTON (H. F.), BRIGHT (E. M.), MENKIN (V.) et MOORE (R. M.). — Some aspects of the physiology of animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulses. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1929, t. LXXXIX, p. 84.)

- CARDOT (H.). — Le transport humoral de l'excitation. (*Lectures commentées de Monographies et Revues étrangères de Biologie*, Paris, 12 janvier 1926.) — *Publications Chahine*, Rueil, 1926.
- CARLSON. —
(*Am. Journ. of Physiol.*, 1932, t. LXI, p. 14.)
- CHAUCHARD (A. et B.). — Mesure de l'excitabilité du nerf grand splanchnique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. XC, p. 288.)
- CLAUDE (H.), DUBLINEAU (J.) et DOROLLE. — Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque dans quelques cas d'anxiété. (*Soc. méd. psych.*, 23 octobre 1933; *Ann. méd. psych.*, 1933, 14^e série, t. II, p. 376.)
- CLAUDE (H.), GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Le réflexe solaire. (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1934, t. XXII, p. 857-871.)
- CLUZET et PETZETAKIS. — Étude électrocardiographique du réflexe oculo-cardiaque chez le lapin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1914, t. LXXVI, p. 837.)
- COHNHEIM (O.). — Versuche am isolierten überlebenden Dünndarm. (*Zeitschr. f. Biol.*, 1899, t. XXXVIII, p. 432.)
- COMBEMALE (P.) et DESCHILDRE (L.). — Recherches de pharmacodynamie humaine avec la vagotonine. (*Société de médecine du Nord*, février 1933, « La Presse Médicale », 1933, t. I, p. 406.)
- COURTADÉ (D.) et GUYON (J. F.). — Influence motrice du grand sympathique sur l'intestin grêle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 1017.)
- Innervation motrice du gros intestin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1897, t. XLIX, p. 745.)
- Influence motrice du grand sympathique sur l'intestin grêle. (*Arch. de Physiol.*, 1897, 5^e série, t. IX, p. 422-433.)
- Influence motrice du grand sympathique et du nerf érecteur sacré sur le gros intestin. (*Arch. de Physiol.*, 1897, 5^e série, t. IX, p. 880-890.)
- Influence du pneumogastrique sur l'intestin grêle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1899, t. LI, p. 25-27.)
- CRON (E. VON). — Nerf dépresseur in Charles RICHEL : *Dictionnaire de Physiologie*, 1900, t. IV, p. 774-794.)

- CYON (E. VON) et LUDWIG (C.). — Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzens auf die motorischen der Blutgefäße. (*Ber. Sächs Ges.*, 1866, t. XVIII, p. 307-328.)
- CZERMAK (I.). — Ueber mechanische Vagusreizung beim Menschen. (*Ien. Ztschr. f. M. u. Naturw.*, 1866; *Prag. Vierteljahrsschr.*, 1868, t. C., p. 30.)
- DAGNINI (G.). — Intorno ad un reflexo provocato in alcuni emiplegici collo stim. della cornea et colla pressione sub bulbo-oculare. (*Boll. della scienze med. Bologna*, 1908, t. LXXIX, p. 380.)
- DALE (H. H.). — The occurrence in ergot and action of acetylcholine. (*Journ. of Physiol.*, 1914, t. XLVIII, p. 111.)
- Some chemical factors in the control on the circulation. (*The Lancet.*, 1929, t. CCXVI/1, p. 1179 à 1183, 1233 à 1237 et 1285 à 1290.)
- Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects. (*Journ. of Physiol.*, 1933, t. LXXX, p. 10 P.)
- Chemical Transmission of the Effects of Nerve Impulses. (*The British Medical Journal*, 1934, vol. I, p. 835-841.)
- DALE (H. H.) et DUDLEY (H. W.). — The presence of histamine and acetylcholine in the spleen of the ox and the horse. (*Journ. of Phys.*, 1929, t. LXVIII, p. 97.)
- DALE (H. H.) et FELDBERG (W.). — The Chemical transmitter of effects of the gastric vagus. (*Journ. of Physiol.*, 1933, t. LXXX, p. 16 P.)
- Chemical transmission at motor nerve endings in voluntary muscle? (*Journ. of Physiol.*, 1934, t. LXXXI, p. 39 P.)
- The chemical transmitter of nervous stimuli to the sweat glands of the cat. (*Journ. of Physiol.*, 1934, t. LXXXI, p. 40 P.)
- The Chemical transmitter of vagus effects to the stomach. (*Journ. of Physiol.*, 1934, t. LXXXI, p. 320-334.)
- DALE (H. H.) et GADDUM (J. H.). — Reactions of denervated voluntary muscle and their bearing on the mode of action of parasympathetic and related nerves. (*Journ. of Physiol.*, 1930, t. LXX, p. 109.)
- DANIELOPOLN (D.). — Les épreuves végétatives. (*Presse médicale*, 1923, p. 649.)
- *Die viscerographische Methode*, Berlin, 1930.

- DANIELOPOLDV (D.). — Le système nerveux de la vie végétative, I et II. (*La Pratique médicale illustrée*, G. Doin, édit., Paris, 1932.)
- DANIELOPOLV (D.) et RADOVICI (A.). — (*Klin. Wschr.*, 1927, p. 942.)
- DELEZENNE (C.). — Démonstration de l'existence de nerfs vaso-sensitifs régulateurs de la pression sanguine. (*C. R. Ac. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 700.)
- DENNIG (H.). — Die Innervation der Harnblase. (*Monographie aus d. gesamt. Geb. d. Neurol. u. Physiol.*, 1926, t. XLV, p. .)
- DESCHILDRE (L.). — Recherches de pharmacodynamie clinique avec la vagotonine. (*Thèse méd.*, Lille, 1933.)
- DESRUELLES (M.), LÉCULIER (P.) et GARDIEN (M^{me} P.). — Effets de la vagotonine sur deux cents aliénés. Étude biologique et thérapeutique. (Société médico-psychologique, séance du 23 oct. 1933. *Annales médico-psychologiques*, 1933, 14^e série, t. II, p. 371.)
- Action de la vagotonine sur le système neuro-végétatif des déments précoces. (*Soc. méd. psychol.*, 22 janvier 1934. *Ann. méd. psych.*, 1934, n^o 3.)
- Action de la vagotonine sur la pression artérielle. (*Paris Médical*, 26 mai 1934, n^o 21, p. 446.)
- A propos de quelques cas d'anxiété guéris ou améliorés par la vagotonine. (*Annales méd.-psychol.*, 1934.)
- DIXON. — . (*Journ. of Physiol.*, 1902, t. XXVIII, p. 57.)
- EHRMANN (S.). — Ueber die Innervation des Dünndarmes. (*Wien. Med. Jahrb.*, 1885, t. LXXXV, p. 3.)
- ELLIOT (T. R.). — The action of adrenalin. (*Journ. of Physiol.*, 1905, t. XXXII, p. 401-467.)
- ENGELHART (E.). — Der humorale Wirkungsmechanismus der Oculomotoriusreizung. (*Pflüg. Arch.*, 1931, t. CCXXVII, p. 220.)
- ENGELHART (E.) et LÆWI (O.). — Fermentative Azetylcholin-spaltung im Blut und ihre Hemmung durch Physio-stigmin. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, t. CL, p. 1.)

- ÉTIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — Une crise de tachycardie paroxystique arrêtée par la vagotonine. (*Société de Médecine de Nancy*, 25 janvier 1933.)
- Un cas d'hyperépiphrie traité par la vagotonine. (*Société de Médecine de Nancy*, 25 janvier 1933.)
- La vagotonine et son action thérapeutique cardio-vasculaire. (*Paris Médical*, 1934, n° 19, p. 401.)
- FELDBERG (W.). — Die blutdruck senkende Wirkung der Chorda-Lingualisreizung und ihre Beeinflussung durch Atropin. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, t. CLXX, p. 560.)
- FELDBERG (W.) et MINZ (B.). — Das Auftreten eines acetylcholinartigen Stoffes im Nebennierenvenenblut bei Reizung der Nervi splanchnici. (*Pflüg. Arch.*, 1933, t. CCXXXIII, p. 657.)
- FELBERG (W.), MINZ (B.) et TSUDZIMURA (H.). — The mechanism of the nervous discharge of adrenaline. (*Journ. of Physiol.*, 1933, t. LXXX, p. 15 P.)
- The mechanism of the nervous discharge of adrenaline. (*Journ. of Physiol.*, 1934, t. LXXXI, p. 286-304.)
- FELDBERG (W.) et GADDUM (J. H.). — The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion. (*Journ. of Physiol.*, 1933, t. LXXX, p. 12 P.)
- The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion. (*Journ. of Physiol.*, 1934, t. LXXXI, p. 305-319.)
- FELDBERG (W.) et KRAYER (O.). — Das Auftreten eines acetylcholinartigen Stoffes im Herzvenenblut von Warmblütern bei Reizung der Nervi vagi. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, t. CLXXII, p. 170.)
- FELDBERG (W.) et VARTIAINEN (A.). — Action of eserine on transmission through the superior cervical ganglion. (*Journ. of Physiol.*, 1934, t. LXXXI, p. 39 P.)
- FINKELMAN (B.). — On the nature of inhibition in the intestine. (*Journ. of Physiol.*, 1930, t. LXX, p. 145-157.)
- FOFANOW (L. L.) et CHALLUSOW (M. A.). — Ueber die Beziehungen des Nervus Depressor zu den vasomotorischen Zentren. (*Pflüg. Arch.*, 1913, t. CLI, p. 543-582.)

- FRANCK (C.) et MERKLEN (L.). — Vagotonine et effets adrénalinogènes de l'asphyxie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 1553.)
- FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Spécificité de l'action de la vagotonine sur les effets adrénalinogènes de l'excitation du splanchnique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 1355.)
- Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 606.)
- FRANÇOIS-FRANCK (A.). — Recherches sur quelques points de l'innervation accélératrice du cœur. (*Trav. du Lab. de M. Marey*, 1878-1879, t. IV, p. 73.)
- Recherches sur les effets produits par excitation du bout central du pneumogastrique et de ses branches sur la respiration, le cœur et les vaisseaux. (*Trav. du Lab. de M. Marey*, 1878-1879, t. IV, p. 281-386.)
- Sympathique (Grand), in *Dict. de DECHAMBRE*, 1884, 3^e série, t. XIV, p. 1-153.
- Recherches sur l'innervation vaso-motrice du pénis. Technique des explorations et principaux résultats. (*Archives de Physiol.*, 1895, t. XXVII, p. 122-137.)
- FRÉDÉRICQ (H.). — La transmission humorale des excitations nerveuses. — Rapport à la Réunion plénière de la Soc. de Biol., Paris, 27 et 28 mai 1927. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 3-13.)
- FREEMAN (N. E.) et ROSENBLUETH (A.). — Reflex stimulation and inhibition of vasodilators in sympathectomized animals. (*Am. Journ. Physiol.*, 1931, t. XCVIII, p. 454.)
- FREY (E. K.) et KRAUT (H.). — Ueber einen von der Niere ausgeschiedenen die Herztätigkeit anregenden Stoff. (*Ztschr. f. Physiol. Chemie*, 1926, t. CLVII, p. 32.)
- Ein neuer Kreislaufhormon und seine Wirkung. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, t. CXXXIII, p. 1.)
- FUCHS (G.), GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCIX, p. 1780.)

- FUCHS (G.) et MERKLEN (L.). — Sur l'individualité chimique de la vagotonine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 1362.)
- GARDIEN-JOURD'HEUIL (M^{me} P.). — Vagotonine et états anxieux. (*Thèse méd.*, Lyon, 1935, édit. Thomas, Nancy.)
- GARRELON (L.) et GALLET (T.). — Variations du taux de glutathion dans le sang sous l'influence d'injections de vagotonine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 1195.)
- GARRELON (L.), LE GRAND (A.) et SANTENOISE (D.). — Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité du pneumogastrique (note préliminaire). (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCIII, p. 1239.)
- GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. XC, p. 470.)
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), VERDIER et VIDACOVITCH (M.). — Pancréas et excitabilité pneumogastrique. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1930, t. CXC, p. 213.)
- GASKELL (W. H.). — On the structure, distribution and function of the nerves which innervate the visceral and vascular system. (*Journ. of Physiol.*, 1886, t. VII, p. 1-80.)
- On the relation between the structure, function, distribution and origin of the cranial nerves, together with a theory of the origin of the nervous system of vertebrata. (*Journ. of Physiol.*, 1889, t. X, p. 153-211.)
- The involuntary nervous system. (London, 1916.)
- GAUTRELET (J.). — Le réflexe oculo-cardiaque. (*Paris Médical*, 1913, p. 583.)
- Du ralentissement du pouls radial au cours de la compression oculaire dans la maladie de Basedow. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1913, 25 avril.)
- GAYET (R.), GAYET (Th.) et QUIVY (D.). — Sur les réactions vaso-dilatatrices du muscle à l'adrénaline et leur processus déterminant. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 619.)
- GIBBS et SZELÖCZEY. — Cités d'après H. H. DALE, *The British Med. Journ.*, 1934, vol. I, p. 835.
- GLEY (P.) et KISTHINIOS. — Sur l'action hypotensive des extraits pancréatiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCIX, p. 1840.)

- GLE Y (P.) et KISTHINIOS. — Recherches sur la substance hypotensive du pancréas. (*Presse médicale*, 1929, n° 79.)
- GOLLWITZER-MEIER (K. L.) et LOTTE (M.). — Ueber den Nachweis einer azetylcholinartigen Substanz bei der reflektorischen Gefässerweiterung. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, t. CLXXI, p. 1.)
- GUILLAUME (A. C.). — Le système sympathique. Les appareils organiques locaux. (*Presse Médicale*, 1921, 29 octobre, p. 864.)
- Quelques notions d'anatomie et de physiologie médicales relatives au sympathique et à ses systèmes associés. (*Journ. Médical Français*, 1921, p. 228-235.)
- *Le Sympathique et les systèmes associés*. (2^e éd., Masson et C^{ie}, Paris, 1921.)
- *Vagotonies, Sympathicotonies, Neurotonies*. (Masson et C^{ie}, Paris, 1928.)
- GUYON (J. F.). — Mouvements de l'intestin et innervation motrice (in *Dictionnaire de Physiologie* de Ch. RICHER, t. IX, p. 554-575.)
- HABERDA (A.) et REINER (M.). — Experimentelle und kritische Beiträge zur Lehre vom Tode durch Erhängen. (*Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.*, 1894, t. VIII, Suppl. II, 3^e série, p. 126.)
- HALLER (M.), MATHIEU (P.) et MERKLEN (L.). — Effets de la compression oculaire sur le rythme cardiaque : technique, interprétation et résultats chez les anormaux. (Berger-Levrault, Nancy, 1924.)
- HEGER (P.). — Einige Versuche über die Empfindlichkeit der Gefässe. (*Beiträge zur Physiol.*, Carl Ludwig gewidmet. Leipzig, 1887, p. 193-199.)
- HENDERSON (V. E.) et RÖPKE (M. H.). — The role of acetylcholine in bladder contractile mechanism and in parasympathetic ganglia. (*Journ. Pharm. Exp. Ther.*, 1934, t. LI, p. 97.)
- HENNEQUIN (L.). — Action de l'insuline sur le cœur isolé de grenouille. (*Association des Physiologistes*, 8^e réunion, Nancy, 1934, p. 483.)

- HENNEQUIN (L.) et MERKLEN (L.). — Action de la vagotonine sur le cœur isolé de grenouille. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVI, p. 159.)
- HERING (E. H.). — Anormales Vorkommen v. Herzhemmungsfasern im rechten Depressor. (*Pflüg. Arch.*, 1894, t. LVII, p. 77-79.)
- Ueber die Beziehung der extracardialen Herznerven zur Steigerung der Herzschlagzahl bei Muskeltätigkeit. (*Pflüg. Arch.*, 1895, t. LX, p. 420-492.)
- Werden beim Vagusdruckversuch die herzhemmenden Vagusfasern direkt oder indirekt erregt? (*Verh. d. Ges. f. inn. M.*, 1923, p. 93.)
- *Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefässe.* (Th. Steinkopff, Dresden u. Leipzig, 1927.)
- *Der Blutdruckzüglertonus in seiner Bedeutung für den Parasympathikuston und Sympathikuston.* (Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1932.)
- HERMANN (H.). — Le cœur, in : G. H. ROGER et L. BINET : *Traité de physiologie normale et pathologique* (Masson et Cie, 1932, t. VI, p. 19-351.)
- HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et VIAL (J.). — Mouvements respiratoires et tonus cardio-modérateur. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 526.)
- HERMANN (H.), MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur les effets de l'excitation du nerf splanchnique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 748.)
- Action de la vagotonine sur l'intensité des effets adrénalinogènes consécutifs à l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 942.)
- Étude oncographique comparée de l'action de la vagotonine et de diverses substances d'origine pancréatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 1358.)
- HEYMANS (J. F. et C.). — Verfahren um den isolierten Hundekopf durch Anastomose mit den Blutkreislauf eines anderen Hundes überlebend zu halten, etc. (*Handb. d. Biol. Arbeitsmeth.*, 1926, V, t. II, H. 10, p. 1075.)

- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J. J.). — Au sujet de la technique de la préparation du sinus carotidien circulatoirement isolé mais nerveusement intact. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 912.)
- HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J. J.) et REGNIERS (P.). — *Le sinus carotidien*. (Doin, Paris, 1933.)
- HEYMANS (C.) et LADON (A.). — Recherches physiologiques et pharmacologiques sur la tête isolée et le centre vague du chien. (*Arch. Intern. pharmacod. therap.*, 1925, t. XXX, p. 415.)
- HEYMANS (C.), NOWAK (S. J. G.) et SAMAAAN (A.). — Sur l'action vasomotrice réflexe, centrale et périphérique de l'acide carbonique, de l'anoxémie et de l'asphyxie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 248.)
- HEYMANS (C.) et RIJLANT (P.). — Le courant d'action du nerf du sinus carotidien intact. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 69.)
- HOUILLOIN (A. M.). — Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque. (Thèse Méd., Nancy, 1935, édit. Thomas.)
- INAOKA, —
(*Pflüg. Arch.*, 1924, t. CCIII, p. 319.)
- IONESCO (D.) et ENACHESCO (M.). — Nerfs cardiaques naissant de la cage thoracique du sympathique, au-dessous du ganglion stellaire. Les nerfs cardiaques thoraciques chez quelques Mammifères. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 977.)
- Les nerfs cardiaques thoraciques chez l'Homme. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 980.)
- IONESCO (D.) et TEITEL-BERNARD (A.). — Les nerfs cardiaques thoraciques, voies sensibles du cœur. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 991.)
- Le pneumogastrique, le sympathique cervical et le nerf vertébral ne contiennent pas de filets sensitifs cardio-aortiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 997.)
- IONESCO (D.), TEITEL-BERNARD (A.), ENACHESCO (M.) et ILIESCO (C.). — Sur la nature des nerfs cardiaques thoraciques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 992.)

- IUNG (L.), TAGAND (R.) et PIERRE (M.). — Sur la présence d'éléments accélérateurs du cœur dans le sympathique cervical du chien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 531.)
- Trajet intrathoracique des accélérateurs cardiaques contenus dans le cordon vago-sympathique du chien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 253.)
- JOCOTTON (R.). — Contribution à l'étude de l'administration des hormones pancréatiques par la voie entérale. (Thèse Méd., Paris, 1932, M. Vigué, édit.)
- JOURDAN (F.) et NOWAK (S. I. G.). — Les fibres cardio-accéléatrices dans le nerf pneumogastrique du chien; leur origine et leur trajet. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 234.)
- KISCH (B.). — . (*Zeitschr. f. experim. Med.*, 1926, t. L, p. 499.)
- KIN-ICHI, ICHIKO et KYOSABURO ICHIKAWA. — On the spinal parasympathetic. Physiological significance of the spinal sympathetic system in relation to the digestive tracts. (*Quart. Journ. exper. Physiol.*, 1931, t. XXI, p. 1.)
- KOCH (Eb.). — *Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes.* (Th. Steinkopff Verlag, Dresden u. Leipzig, 1931.)
- KÆSTER (G.) et TSCHERMAK. —
(*Arch. f. Anat.*, 1902, Suppl. 225; *Pflüg. Arch.*, 1903, t. XCIII, p. 24.)
- KURÉ (Ken). — *Ueber den Spinalparasympathikus* (Bruno Schwalbe, Basel, 1931.)
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Pathologie du sympathique.* (Alcan, 1924.)
- LAMBERT (M.). — Le transport humoral de l'excitation nerveuse est-il démontré? (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 672.)
- Remarques sur le rapport de M. Frédéricq à la Réunion plénière de la Société de Biologie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 15-20.)
- Sur le transport humoral de l'excitation vagale. — 1^{re} Réunion de l'Assoc. des Physiol., Strasbourg, 7-9 avril 1927. (*Ann. de Physiol. et de Physico-Chimie Biol.*, 1927, t. III, p. 480-486.)

- LAMBERT (M.), HENNEQUIN (L.) et MERKLEN (L.). — L'excitation du vague confère-t-elle au liquide intracardiaque des propriétés « vagales »? (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 384.)
- Sur la transmissibilité au contenu cardiaque d'une action analogue à celle du pneumogastrique. L'expérience de KAHN et l'action inotrope. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 630.)
- Sur la transmissibilité de l'action chronotrope de l'excitation vagale. (*C. R. Soc. Biol.* 1927, t. XCVII, p. 632.)
- Sur la théorie du transport humoral de l'excitation. Les difficultés de répétition de l'expérience de Loewi. (*Journ. de Physiol. et de Path. génér.*, 1927, t. XXV, p. 17-29.)
- LANGLEY (J. N.). — (*Journ. of Physiol.*, 1898-1899, t. XXIII, p. 407.)
- On Axon Reflexes in the Preganglionic Fibres of the Sympathetic System. (*Journ. of Physiol.*, 1899, t. XXV, p. 364-398.)
- The sympathetic and other related systems of nerves. (SCHAFER's *Textbook of Physiology*, 1900, t. II, p. 616-696.)
- *The autonomic nervous system*. (Heffter, London, 1921).
Trad. franç. par M. Tiffeneau. (Vigot frères, Paris, 1923).
- LANGLEY (J. N.) et ANDERSON (H. K.). — On reflex action from sympathetic ganglia. (*Journ. of Physiol.*, 1894, t. XVI, p. 410-440.)
- On the innervation of the pelvic and adjoining viscera. I. The lower portion of the intestine, etc. (*Journ. of Physiol.*, 1895, t. XVIII, p. 67-105; 1895-1896, t. XIX, p. 71-139; 372-384; 1896, t. XX, p. 372-406.)
- LANGLEY (J. N.) et MAGNUS (R.). — Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves. (*Journ. of Physiol.*, 1905, t. XXXIII, p. 34-51.)
- LAPICQUE (L.). — Dispositif pour les excitations rythmiques par décharges de condensateurs. (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, t. LXXI, p. 727.)
- Excitabilité des nerfs itératifs. Théorie de leur fonctionnement. (*C. R. Ac. Sc.*, 1912, t. CLX, p. 70.)

- LAPICQUE (L.). — *L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie, sa signification, sa mesure.* (Presses Universitaires, Paris, 1926.)
- Analyse organique et fonctionnelle des nerfs complexes; application à la corde du tympan. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. C, p. 822.)
- Physiologie générale du système nerveux. n : G. DUMAS : *Nouveau traité de psychologie*, 1930, t. I, p. 147-221 (F. Alcan, Paris.)
- La loi d'excitation électrique et les décharges de condensateurs. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, t. LV, p. 441.)
- LAPICQUE (L. et N.). — Mesure analytique de l'excitabilité réflexe. (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, t. LXXII, p. 871.)
- LEGROS et ONIMUS. — Recherches expérimentales sur les mouvements de l'intestin. (*Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1869, t. VI, p. 37-163.)
- LEHMANN (Al. v.). — Studien über reflektorische Darmbewegungen beim Hunde. (*Pflüg. Arch.*, 1912, t. CXLIX, p. 413-433.)
- LERICHE (R.) et STRICKER (P.). — Recherches expérimentales sur le nerf présacré. (*Bull. et Mém. de la Soc. Nat. de Chir.*, 1927, t. LIII, p. 819.)
- LIVON. — Nerf laryngé supérieur. (In : *Dict. de Physiol.*, de Ch. RICHET, t. X.)
- LÆPER (M.) et MOUGEOT (A.). — Le réflexe oculo-cardiaque dans le diagnostic des névroses. (*Le Progrès Médical*, 26 avril 1913.)
- Le R. O. C. dans le diagnostic de la nature des bradycardies. (*C. R. Soc. Biol.*, 1914, , p. 104.)
- LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. (*Pflüg. Arch.*, 1921, t. CLXXXIX, p. 239-242; 1922, t. CXCI, p. 201-213; 1924, t. CCIII, p. 408-412; t. CCIV, p. 361-367; p. 629-640.)
- Ueber die humorale Uebertragbarkeit der Herznervenreizungswirkung (Bemerkungen zu dem Aufsatz von M. J. HAMBURGER in dieser Wochenschrift, Ig. 2, n° 28). (*Klin. Wochenschrift*, 1923, p. 1840-1841.)

- LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. (*Klin. Wochenschrift*, 1924, p. 323.)
- Weiteres über humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. (*Klin. Wochenschrift*, 1924, p. 689-691.)
- Ueber das Schicksal des Vagusstoffes im Herzen (XII^e Congrès Intern. de Physiol., Stockholm, 3-6 août 1926. (*Skand. Arch. f. Physiol.*, 1926, t. CXLIX, p. 172.)
- Ueber den Mechanismus der Vaguswirkung von Eserin und Ergotamin (XII^e Congrès Intern. de Physiol., Stockholm, 3-6 août 1926.) (*Skand. Arch. f. Physiol.*, 1926, t. CXLIX, p. 172.)
- LÆWI (O.) et NAVRATIL (E.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. VII^e Mitteilung. (*Pflüg. Arch.*, 1924, t. CCVI, p. 135-140.)
- Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. X^e Mitteilung. Ueber das Schicksal des Vagusstoffes. (*Pflüg. Arch.*, 1926, t. CCXIV, p. 678-688.)
- Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. XI^e Mitteilung. Ueber den Mechanismus der Vaguswirkung von Physostigmi und Ergotamin. (*Pflüg. Arch.*, 1926, t. CCXIV, p. 689-696.)
- LOUYOT (P.). — *Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémiant de la vagotonine*. (Thèse Médecine, Nancy, 1930.)
- LOVÉN (Chr.). — Ueber die Erweiterung von Arterien in Folge einer Nervenregung. (*Arch. a. d. phys. Anst. z. Leipzig*, 1866, t. I, p. 1-29.)
- LUDWIG. — *Lehrbuch der Physiologie*. (Leipzig u. Heidelberg, 1861.)
- MAGENDIE et COOPER. — . (*Guys Hosp. Reports*, 1836, t. I, p. 957.)
- MALMEJAC (J.). — *Mécanisme de l'action cardiaque du nerf vague*. Étude expérimentale et critique de l'hypothèse de Læwi. (Thèse Méd., Alger, 1928.)
- MARTIN (E. G.) et MENDENHALL (W. L.). — The response of the vaso-dilator mechanism to weak intermediate and strong sensory stimulation. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1915, t. XXXVIII, p. 98-107.)

- MARTINET (A.). — Le réflexe oculo-cardiaque réaction vagotonique élémentaire. (*Biologie Médicale*, 1922, t. XII, p. 173-185.)
- MASSOULIER (J.). — *Contribution à l'étude de l'action de la vagotonine sur le pneumogastrique*. (Thèse Méd., Paris, 1931.)
- MATHIEU* (P.) et MERKLEN (L.). — Sur l'interprétation du R. O. C. Évaluation quantitative de sa rapidité et de son importance. (*Revue Méd. de l'Est*, 1^{er} novembre 1924.)
- MATTON (L.). — L'excitabilité du nerf du sinus carotidien (nerf de Hering). (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, p. 440.)
- MAUPETIT. — La vagotonine. Son action physiologique. Son application à la clinique. (*Journ. de Méd. de Bord. et du Sud-Ouest*, 1934, t. CXI, p. 186.)
- MERKLEN (L.), FRANCK (C.) et GRANDPIERRE (R.). — Vagotonine et efficacité cardio-modératrice de l'acétylcholine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 1562.)
- Action des sécrétions internes du pancréas sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du nerf laryngé supérieur. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 1565.)
- MERKLEN (L.), GRANDPIERRE (R.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 475.)
- MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le réflexe dépresseur de Cyon. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 542.)
- MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Étude comparée de l'action de la vagotonine et diverses substances pancréatiques sur l'efficacité de l'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 615.)
- Vagotonine et motricité intestinale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 1018.)
- MIES (H.). — (*Z. Kreislaufforsch.*, 1930, t. XXII, p. 541.)
- MOISSEJEFF (E.). — (*Zeitschr. f. exp. Med.*, 1928, t. LXIII, p. 767.)
- MONNIER (A. M.). — *L'excitation électrique des tissus. Essai d'interprétation physique*. (Hermann, édit., Paris, 1934.)

- MONNIER (A. M.) et BACQ (Z. M.). — Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du système nerveux autonome : XVI. Dualité du mécanisme de la transmission neuromusculaire de l'excitation chez le muscle lisse. (*Arch. Int. de Physiol.*, 1935, t. XL, p. 485.)
- MORAT (J. P.). — Sur quelques particularités de l'innervation motrice de l'estomac et de l'intestin. (*Arch. de Physiol.*, 1893, 5^e série, t. V, p. 142-153.)
- Sur quelques particularités de l'innervation motrice de l'estomac et de l'intestin. (*Arch. de Physiol. norm. et path.*, 1893, t. V, p. 142-153.)
- MORELLE (E.). — *Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine*. (Thèse Méd., Nancy, 1932.)
- MOUGEOT (A.). — Le réflexe oculo-cardiaque, sa recherche, sa valeur sémiologique; déductions thérapeutiques. (*Soc. de Méd. de Paris*, 1914, p. 277.)
- Le réflexe oculo-cardiaque en clinique. (*Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path.*, 1916-1917, t. XXVII, p. 328-355.)
- La mise en évidence de l'onde d'intersystole chez l'homme au cours de la recherche du réflexe oculo-cardiaque. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 avril 1917.)
- MULINOS (M. G.). — The Gastric Hunger Mechanism : IV. The influence of experimental alterations in blood. Sugar concentration on the gastric Hunger contractions. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1933, t. CIV, p. 370-378.)
- MÜLLER (L. R.). — *Lebensnerven u. Lebenstrieb*, 3^e éd. (J. Springer Verlag, Berlin, 1931.)
- NETTRE (C.). — *Preuves physiologiques du caractère hormonal de la vagotonine*. (Thèse Médecine, Nancy, 1934, édit. Thomas.)
- NUEL. — Article : « Vaso-moteur » (Appareil nerveux : in *Dict. de Dechambre*, 1886, 5^e série, t. II, p. 570-627.)
- OLIVIER. — Vagotonine et hypertension artérielle (*La Pratique médicale française*, mai 1934 A).
- PAPILIAN (V.) et CRUCEANU (H.). — Le réflexe oculo-respiratoire et oculo-cardiaque après la section du trijumeau. (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1923, t. XXI, p. 697-699.)

- PAPILIAN (V.) et CRUCEANU (H.). — Recherches expérimentales sur le réflexe oculo-respiratoire et oculo-cardiaque. (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. LXXXVIII, p. 933.)
- PÉNAU (H.) et SANTENOISE (D.). — Isolement et préparation de la vagotonine. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1930, t. CXCI, p. 342.)
- PETZETAKIS (M.). — Le réflexe oculo-cardiaque à l'état normal. (*C. R. Soc. Biol.*, 1914, t. LXXVI, p. 498.)
- PFLÜGER. — *Ueber das Hemmungs-Nervensystem für die peristaltischen Bewegungen der Gedärme*. Berlin, 1854.)
- PFLÜGER et WESTPHAL. — Influence des nerfs splanchniques sur les mouvements de l'intestin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1857, t. IV, p. 161.)
- RATHERY (Fr.) et DEROT (M.). — Essai clinique de la vagotonine de Santenoise chez les diabétiques. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 9 novembre 1931, p. 1614-1622.)
- RECHT. —
(*Klin. Wochenschr.*, 1924, p. 916.)
- REIN (H.) et SCHNEIDER (D.). — Erfahrungen über Narkosen zu wissenschaftlichen Versuchszwecken. (*Klin. Wochenschr.*, 1934, t. XIII, p. 870-872.)
- RÆVER. — *Kritische und experimentelle Untersuchungen des Nerveneinflusses auf die Erweiterung und Verengerung der Blutgefäße*. (Rostock, 1869.)
- ROGER (H.). — Le rôle des surrénales dans l'action du pneumogastrique sur le cœur. (*Journ. de Physiol. et de Path. génér.* 1917-1918, t. XVII, p. 187-195.)
- ROSENBLUETH (A.). — The chemical mediation of autonomic nervous impulses as evidenced by summation of responses. (*Amer. Journ. Physiol.*, 1932, t. CII, p. 12.)
- ROSENBLUETH (A.) et CANNON (W. B.). —
(*Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, t. CV, p. 373.)
- (with occasional assistance of D. Mck. RIOCH, B. CANNON and M. Mc. SAWYER). — A further study of vasodilators in sympathectomised animals. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1934, t. CVIII, 599-607.)

- RYLANT (P.). — Le courant d'action du nerf dépresseur. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 589.)
- SANTENOISE (D.). — *Pneumogastrique et glandes endocrines.* (Legrand, édit., Paris, 1927.)
- Sécrétion par le pancréas d'une hormone vagotonisante (vagotonine) différente de l'insuline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 765.)
- La dualité hormonale de la sécrétion interne glyco-régulatrice du pancréas. (*Presse Médicale*, 12 novembre 1930, n° 91.)
- Sur l'individualité hormonale de la vagotonine. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1932, t. CXCV, p. 572.)
- Isolement et préparation de la vagotonine. (*Bull. général de Thérapeutique*, 1932, t. CLXXXIII, n° 6, p. 249-265.)
- Mise en évidence et isolement de la vagotonine. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1932, t. CVII, p. 738-743.)
- Spécificité de la vagotonine. (*Progrès Médical*, 1932, n° 50, p. 2170-2175.)
- Quelques faits expérimentaux concernant l'action physiologique de la vagotonine. (Assoc. des Physiologistes, 8^e réunion, Nancy, 1934, p. 478.)
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1932, t. CVII, p. 1032.)
- SANTENOISE (D.), BONNET (V.), RICHARD (A.) et VIDACOVITCH (M.). — Étude électrophysiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe parasympathique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, p. 276.)
- SANTENOISE (D.), BRIEU (Th.), FUCHS (G.) et VIDACOVITCH (M.). — Sur l'action hypoglycémiante propre de la vagotonine. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1932, t. CVII, p. 302-312.)
- SANTENOISE, DROUET et GRANDPIERRE. — Action de la vagotonine sur l'anémie. Recherches préliminaires. (*Bull. Acad. Méd.*, 1935, t. CXIII, p. 801.)
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. (*Revue française d'Endocrin.*, 1932, t. X, p. 429.)

- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et hypertension adrénalique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 82.)
- Action de la vagotonine sur le tonus vasculaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 1169.)
- Vagotonine et effets dépresseurs des réflexes de Cyon et de Hering. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 1171.)
- Pancréas et réflexe de Hering (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 262.)
- Vagotonine et efficacité de l'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 1628.)
- Influence de la vagotonine sur les effets des variations de pression au niveau du sinus carotidien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 1125.)
- Efficacité de la vagotonine par voie entérale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 1201.)
- Action de la vagotonine sur l'hyperglycémie adrénalique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 1021.)
- Synergie fonctionnelle glyco-régulatrice de l'insuline et de la vagotonine. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1932, t. CVII, p. 500-506.)
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.), VARÉ (G. et P.), VERDIER (H.), VIDACOVITCH (M.), DELOW et GROSPIERRE. — Démonstration de physiologie nerveuse. (*Soc. de Psychiatrie*, 22 novembre 1928; *Encéphale*, 1928, n° 10, p. 951.)
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la soude sur la vagotonine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 1203.)
- Préparation d'une vagotonine parfaitement exempte d'insuline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 462.)
- SANTENOISE (D.), LOUYOT (P.) et VIDACOVITCH (M.). — Premiers résultats de l'application de la vagotonine au traitement du diabète. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1931, 3^e série, t. CV, p. 319-327.)
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), GRANDPIERRE (R.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et syncope adrénalino-chloroformique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 612.)

- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), MORELLE (E.) et VIDACOVITCH (M.). — Étude comparative de l'action hypotensive de la vagotonine et de divers extraits non insuliniens d'origine pancréatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, p. 912.)
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.), et RICHARD (A.). — Vagotonine et excitabilité du nerf grand splanchnique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 1282.)
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et excitabilité réflexe cardio-modératrice. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 1197.)
- Vagotonine et pression artérielle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 84.)
- Action de la vagotonine sur le système nerveux végétatif sympathique et parasympathique chez l'homme. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 617.)
- Pancréas et régulation de l'excitabilité des centres pneumogastriques (étude électrophysiologique). (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 265.)
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), VERNIER (R.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline chez les animaux vagotomisés ou atropinisés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 28.)
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. (*Assoc. des Physiologistes*, Réunion de Lille, 11-14 mai 1932).
- Nouvelles recherches concernant l'action de la vagotonine sur le parasympathique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 697.)
- Vagotonine et efficacité de l'acétylcholine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 1166.)
- Effets de la vagotonine sur l'activité fonctionnelle neuromusculaire chez les diabétiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 923.)
- Vagotonine et choc peptonique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 288.)
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), VIDACOVITCH (M.) et FRANCK (C.). — Les bases physiologiques du traitement de l'hypertension par la vagotonine. (*La Presse Médicale*, 11 novembre 1933, t. II, p. 1745.)

- SANTENOISE (D.) et PÉNAV (H.). — Sur la préparation de la vagotonine. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1932, t. CVII, p. 861.)
- SANTENOISE (D.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Démonstration du caractère véritablement hormonal de la vagotonine et de ses propriétés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXII, p. 67.)
- SANTENOISE (D.), STANKOFF (E.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'équilibre acide base du sang chez l'animal normal. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 795.)
- SANTENOISE (D.), VERDIER (H.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine pancréatique et glycogène pancréatique. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1930, t. CXC, p. 519.)
- Vagotonine et glycogène hépatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 770.)
- Isolement d'une nouvelle hormone pancréatique régulatrice de l'activité vagale (vagotonine). (*Revue française d'Endocrinologie*, 1930, t. VIII, p. 204-260.)
- Insuline et glycogène hépatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 773.)
- SCHACHTER (M. et O.). — La vagotonina, nuovo ormone pancreatico. (*Rassegna Internazionale di clinica e terapia*, 1933, t. XIV.)
- SCHIFF. —
(*Moleschotts Untersuchungen*, 1862, t. VIII, p. 527.)
- SCHILF (E.). — *Das Autonome Nervensystem*. (Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1926.)
- SCHNEIDER. —
(*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, t. CLXXVI, p. 111.)
- SCHÜLLER (J.). — Automatische Zentren und Reflex : Vorgänge in abgelösten Darm. (*Pflüg. Arch.*, 1911, t. CXLI, p. 133.)
- SCHWEITZER (A.). — Die Sonderstellung des sacralen Parasympathicus bei der Irradiation autonomer Reflexe. (*Pflüg. Arch.*, 1934, t. CCXXXV, p. 110-125.)
- SECKER (J.). — The humoral control of the secretion by the submaxillary gland of the cat following chorda stimulation. (*Journ. of Physiol.*, 1934, t. LXXXI, p. 81-92.)

- SEIDNER (L.). — *Contribution à l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et de certains extraits pancréatiques.* (Thèse Méd. Paris, 1933.)
- SEWALL (H.) et STEINER (D. W.). — A study on the action of the depressor nerve. (*Journ. of Physiol.*, 1885, t. VI, p. 162.)
- SHERRINGTON (C. S.). — *The Integrative Action of Nervous System.* (Yale University Press, Newhaven Conn., 1906.)
- Reciprocal innervation of antagonistic muscles. Fourteenth note. On double reciprocal innervation. (*Proc. Roy. Soc.*, 1909 B, LXXXI, p. 249-268.)
- TOURNADE (A.) et CURTILLET (A.). — Effet qu'entraîne sur la motricité intestinale la suppression (anatomique ou fonctionnelle) du dernier nerf frénateur. (*C. R. Soc. Biol.*, p. 1073.)
- TOURNADE (A.) et MALMÉJAC (J.). — Diversité des actions réflexes que déclenche l'excitation du sinus carotidien et de son nerf. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. C, p. 708.)
- Mécanisme du réflexe vasodilatateur que provoque l'excitation du nerf de Hering. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 679.)
- Vasodilatation pénienne par excitation de la zone sinu-carotidienne et de son nerf chez le chien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 228.)
- De l'action vasodilatatrice centrale de l'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 165.)
- TOURNADE (A.), MALMÉJAC (J.) et ROCCHISANI (L.). — Sur la réaction intestino-motrice provoquée par l'excitation de la zone sino-carotidienne ou de son nerf. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 338.)
- Sur la localisation bulbaire du centre réflexe intestino-moteur. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 605.)
- Les réactions vaso-motrices de la patte « irriguée » pendant l'excitation centrifuge du splanchnique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 892.)
- TSCHIRWINSKY. — *La fonction du dépresseur sous l'influence des produits pharmacologiques.* (Mémoire en langue russe. Moscou, 1891.)

- VERDIER (H.). — *Insuline et excitabilité réflexe des centres pneumogastriques*. (Thèse Médecine, Nancy, 1930. Legrand, édit., Paris, 1930.)
- VULPIAN. — Effets de l'excitation du vague au cou sur la vascularisation et la motricité intestinale. (*Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, 1875, t. I, p. 475.)
- WEBER (E.). — *Muskelbewegung*. Handwörterb. Physiol. (Wagner), III (2), p. 1-122. (*Vagus Inhibition*, p. 42-47.)
- WEEKERS (L.). — Innervation sécrétoire et vaso-motrice de la prostate. (*Arch. Int. de Physiol.*, 1906, t. III, p. 191-202.)
- ZUNZ (E.). — Action de l'insuline sur la teneur du sang en glutathion réduit. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. XCVII, p. 223.)
- Influence de la vagotonine sur la teneur du sang en glutathion réduit. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 93.)
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	13

PREMIÈRE PARTIE

Préparation et purification de la vagotonine . .	17
--	----

DEUXIÈME PARTIE

Action de la vagotonine sur le tonus organo-végétatif.	31
CHAPITRE I. — Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque	35
— II. — Action de la vagotonine sur la pression artérielle	64
— III. — Action de la vagotonine sur le tonus vasculaire	92
— IV. — Action de la vagotonine sur la motricité intestinale.	107
— V. — Essai d'analyse de l'action de la vagotonine sur le tonus organo-végétatif . .	119

TROISIÈME PARTIE

Action de la vagotonine sur la réflectivité végétative.	175
CHAPITRE I. — Action de la vagotonine sur l'effet cardiomodérateur de la compression des globes oculaires	180

	Pages
— II. — Action de la vagotonine sur l'effet cardio- modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur. . .	217
— III. — Action de la vagotonine sur l'effet cardio- modérateur de l'excitation faradique du bout central du nerf de Cyon. . .	224
— IV. — Action de la vagotonine sur l'effet cardio- modérateur de l'excitation faradique du nerf de Héring	236
— V. — Action de la vagotonine sur l'effet cardio- modérateur de la distension du sinus carotidien.	256
— VI. — Action de la vagotonine sur l'effet intes- tino-moteur de la compression des globes oculaires	263
— VII. — Action de la vagotonine sur les effets réflexes intestino-moteur de l'excita- tion faradique du nerf de Héring . .	266
— VIII. — Action de la vagotonine sur la réflectivité vaso-motrice.	276
— IX. — Action de la vagotonine sur le réflexe solaire	281
— X. — Action de la vagotonine sur le réflexe hy- pertenseur déclanché par l'excitation du bout central du nerf hypogastrique.	314
— XI. — Part respective des modifications fonc- tionnelles parasympathiques et sym- pathiques dans les modifications de réflectivité végétative produites par la vagotonine	322

QUATRIÈME PARTIE

Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur la réflectivité neuro-végétative.	343
---	-----

CINQUIÈME PARTIE

	Pages
Action de la vagotonine sur l'efficacité des excitations des nerfs parasympathiques et sympathiques . .	371
CHAPITRE I. — Action de la vagotonine sur les effets car- dio-modérateurs de l'excitation du bout périphérique du nerf pneumo- gastrique	374
— II. — Vagotonine et accélérateurs cardiaques.	394
— III. — Action de la vagotonine sur les effets hypertenseurs de l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique chez le chien surrénalectomisé	398
— IV. — Action de la vagotonine sur l'effet vaso- constricteur déclenché par l'excita- tion du bout céphalique du sympa- thique cervical chez le lapin.	402
— V. — Étude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur le fonctionne- ment des appareils périphériques neuro- végétatifs	406
— VI. — Action de la vagotonine sur l'efficacité des substances* parasympathicomimé- tiques et sympathicomimétiques, in- termédiaires chimiques de l'action nerveuse	421
a) Vagotonine et efficacité de l'acétyl- choline.	427
b) Vagotonine et efficacité de l'adré- naline	447
CONCLUSIONS	485
BIBLIOGRAPHIE	489

